



**A Rapid Immunoassay for the Detection of  
*Streptococcus pneumoniae* in Human Urine and  
Cerebrospinal Fluid Specimens**

REF 752330

IVD In vitro diagnostic medical device

**INTENDED USE**

The TRU STREP PNEUMO assay is an in vitro, rapid, lateral-flow immunoassay for the qualitative detection of *Streptococcus pneumoniae* in human urine or cerebrospinal fluid (CSF) specimens. The test is performed directly on urine or CSF samples from patients suspected of *Streptococcus pneumoniae* infection.

Test results are to be used as an aid in diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* infection. Test results are to be used in conjunction with information obtained from the patient's clinical evaluation and other diagnostic procedures.

The TRU STREP PNEUMO assay is intended for use in hospital, reference, or state laboratory settings. The device is not intended for point-of-care use.

**SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST**

*Streptococcus pneumoniae* is the leading cause of community-acquired pneumonia (CAP) worldwide and is responsible for approximately 30-50% of adult CAP cases requiring hospitalization in the US and Europe.<sup>1</sup> *S. pneumoniae* additionally causes acute otitis media and a broad range of invasive pneumococcal disease (IPD), such as bacteremia and meningitis. The eCDC estimates that the incidence of invasive pneumococcal disease within 26 EU/EEA countries is approximately 5.59 per 100,000 people; the majority of these cases in infants < 1 year and adults age 65 and older.<sup>2</sup> *S. pneumoniae* is the most common cause of bacterial meningitis in adults.<sup>3</sup> Pneumococcal meningitis is associated with a 10-30% mortality rate and a higher risk of both death and permanent disability than other bacterial etiologies of meningitis.<sup>3</sup>

Young children are known asymptomatic carriers of *S. pneumoniae*, including serotypes associated with IPD.<sup>4</sup> While vaccines have significantly reduced infection and transmission of IPD, current vaccines are only effective against a limited number of known infectious serotypes and emergence of non-vaccine serotypes is continually increasing.<sup>2</sup> In addition, empiric treatment and antibiotic exposure has contributed to the emergence of multi-drug resistant serotypes that continue to challenge treatment of *S. pneumoniae* infection.<sup>2</sup> IPD and pneumonia associated with *S. pneumoniae* cannot be directly identified from other microorganisms and therefore clinicians rely on diagnostic testing to determine the causative agent. The current gold standard in laboratory testing is blood or sputum culture. While culture is highly specific, it is also very insensitive with sensitivity reported to be less than 30% and 57% for blood and sputum cultures, respectively.<sup>5</sup> Culture also typically requires at least 24 hours, which could delay appropriate antimicrobial therapy that is critical in decreasing the high morbidity associated with invasive pneumococcal infections.<sup>5</sup>

Urine and CSF antigen tests provide rapid test results with high performance to direct appropriate antibiotic therapy.

**BIOLOGICAL PRINCIPLES**

TRU STREP PNEUMO is a single use capture immunoassay to detect *Streptococcus pneumoniae* in human urine and CSF specimens. The test consists of a Conjugate Tube, a Test Strip, and Sample Diluent/Negative Control. The Conjugate Tube contains a lyophilized bead of colloidal gold-linked monoclonal antibody to *Streptococcus pneumoniae*. The Test Strip carries a nitrocellulose membrane with dried capture antibodies placed at a designated Test Line for *S. pneumoniae*. The Test Strip holder caps the Conjugate Tube during testing and subsequent disposal to reduce exposure to potential pathogens.

The conjugate bead is first rehydrated in the Conjugate Tube with the Sample Diluent/Negative Control. Patient sample is then added, the contents mixed and the Test Strip added. *Streptococcus pneumoniae* antigens, if present, bind to the antibody-colloidal gold conjugate. When the sample migrates up the Test Strip to the Test Line, the antigen-conjugate complex is bound to the capture antibody, yielding a pink-red line. When no antigen is present, no complexes are formed and no pink-red line appears at the Test Line. An internal control line helps determine whether the test has been executed properly, if kit reagents are performing appropriately and that adequate flow has occurred through the Test Strip during a test run. A visible pink-red line at the Control position of the Test Strip should be present each time a specimen or control is tested. If no pink-red Control Line is seen, the test is considered invalid.

**REAGENTS/MATERIALS PROVIDED**

The maximum number of tests obtained from this test kit is listed on the outer box.

- Test Strip:** A Test Strip attached to a plastic holder enclosed in a foil pouch with desiccant. The Test Strip carries anti-*Streptococcus pneumoniae* capture antibody for the Test Line. The holder is used to stopper the Conjugate Tube. The strip frame portion of the holder indicates where Test and Control Lines should appear. Store the pouch at 2-27 C when not in use. Do not use a device if the desiccant indicator (line in center of desiccant) has changed from blue to pink.
- Conjugate Tube:** A capped plastic tube containing a conjugate bead. The tube is enclosed in a foil pouch with desiccant. The conjugate consists of gold-conjugated anti-*Streptococcus pneumoniae*, which serves as the detector antibody. Store the foil pouch at 2-27 C when not in use. Do not store in the freezer. Do not remove the cap until just before use.
- Sample Diluent/Negative Control:** A buffered protein solution provided in a plastic vial. Sodium azide (0.094%) and Gentamicin (0.032%) added as preservatives. Use as supplied. Store at 2-27 C when not in use.
- Positive Control:** Inactivated *Streptococcus pneumoniae* in a buffered diluent containing sodium azide (0.094%) as a preservative. The reagent is supplied ready to use. Store at 2-27 C when not in use.
- Plastic transfer pipettes** (with 100, 200 and 300 µL volume marks).

**MATERIALS NOT PROVIDED**

- Disposable latex gloves
- Vortex (optional)
- Interval timer
- Marking pen
- Optional: Urine preservative containing boric acid, such as the BD Vacutainer® C&S Preservative Plus Urine Tube

**PRECAUTIONS**

- All reagents are for in vitro diagnostic use only.
- DO NOT interchange the Test Strips, Conjugate Tubes and Positive Control reagents from different kit lot numbers. The Sample Diluent/Negative Control can be interchanged between kits providing the reagents are within their expiration periods. Do not use any reagent beyond its labeled expiration date.
- Do not use components that lack a label, lot number, or an expiration date.
- Do not use any reagent if it is discolored or turbid. Discoloration or turbidity may be a sign of microbial contamination.
- Allow reagents to warm to 19-27 C before use.
- Dilution errors may affect test performance.
- All reagents should be mixed gently before use.
- The Positive Control reagent vial should be held vertically when dispensing drops to ensure consistent drop size and delivery.
- The transfer pipettes provided with the kit must be used for specimen preparation and transfer. Use one per specimen.
- Any deviation below or above set incubation times may affect sensitivity and specificity and should be avoided.
- Test Strips and Conjugate Tubes are packaged in foil pouches that exclude moisture during storage. Inspect each foil pouch before use. Do not use Test Strips or Conjugate Tubes from pouches that have holes or where the pouch has not been completely sealed. Do not use the Test Strip if the desiccant indicator has changed from blue to pink. The change in the desiccant color is an indicator the Test Device has been exposed to moisture. False-negative reactions may result if Test Strips or Conjugate Tubes are exposed to moisture.
- All samples must be mixed thoroughly before testing to ensure a representative sample prior to pipetting.
- Sample Diluent/Negative Control must be added to the Conjugate Tube within one minute after removing the cap from the tube.

**WARNINGS**

- Patient specimens may contain infectious agents and should be handled and disposed of as potential biohazards.
- Dispose of all used test materials in an appropriate container. Treat waste as a potential biohazard.
- Positive Control contains inactivated *Streptococcus pneumoniae* but should be handled as if it were potentially infectious.

**HAZARDS and PRECAUTIONARY STATEMENTS**

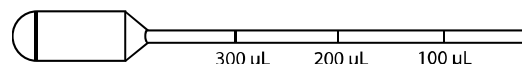
There are no known hazards associated with this product.

**SHELF LIFE AND STORAGE**

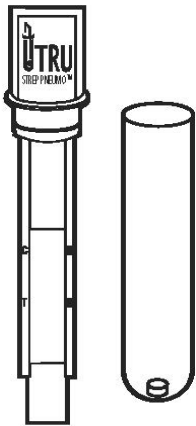
The expiration date is indicated on the kit label. Store the kit components at the temperature indicated on the label.

**PROCEDURAL NOTES**

The TRU STREP PNEUMO transfer pipette is diagrammed below.



The TRU STREP PNEUMO Test Strip and Conjugate Tube are diagrammed below.



#### SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

**Human urine samples, unpreserved:** Samples should be received in an airtight transport container and may be stored at 2-8 C prior to testing. Samples should be tested as soon as possible, but may be held up to seven days at 2-8 C. Samples that will not be tested within seven days should be frozen immediately upon receipt and stored at ≤ -20 C for up to 30 days until tested. Samples may be frozen and thawed once after storage at ≤ -20 C prior to testing.

**Human urine samples, boric acid preserved:** Samples should be received in an airtight Boric Acid Urine Tube and stored at 2-8 C prior to testing. Samples should be tested as soon as possible, but may be held up to seven days at 2-8 C. Samples that will not be tested within seven days should be frozen immediately upon receipt and stored at ≤ -20 C for up to 30 days until tested. Samples may be frozen and thawed once after storage at ≤ -20 C prior to testing.

**Human cerebrospinal fluid (CSF) samples:** Samples should be tested as soon as possible, but may be held up to seven days at 2-8 C. Samples that will not be tested within seven days should be frozen immediately upon receipt and stored at ≤ -20 C for up to 30 days until tested. Samples may be frozen and thawed once after storage at ≤ -20 C prior to testing. **NOTE: Samples that will be used for culture should be cultured first or split the CSF specimen as the TRU STREP PNEUMO test materials are not sterile.**

#### SPECIMEN PREPARATION

Mix sample thoroughly prior to pipetting. Bring specimens and reagents to room temperature (19-27 C) before testing.

- Human urine samples, unpreserved and preserved, and CSF samples:
  - Remove one Conjugate Tube from its foil pouch and discard the pouch. Label the tube with the patient's name.
  - Remove the cap from the Conjugate Tube and discard the cap.
  - Using a transfer pipette supplied with the kit, immediately add 100 µL (first mark from the tip of the pipette) of Sample Diluent/Negative Control to the Conjugate Tube. Dispense directly into the center of the tube. Vortex or swirl the contents of the Conjugate Tube for 10 seconds.\*
  - Mix patient sample thoroughly. Use one of the transfer pipettes supplied with the kit to mix the sample gently but thoroughly by squeezing the pipette bulb three times. Alternatively, mix for at least 10 seconds using a vortex mixer.
  - Using the same pipette, draw 100 µL of specimen (first mark from the end of the pipette) and add it to the Conjugate Tube.
  - Using the same pipette, mix the sample and conjugate thoroughly but gently by squeezing the pipette bulb three times. Alternatively, mix for at least 10 seconds using a vortex mixer. Discard the pipette.

**\*NOTE: Dilution errors may affect test performance. Failure to add sufficient sample to the Sample Diluent/Negative Control may result in falsely negative tests. Failure to add the full amount of Sample Diluent/Negative Control may result in falsely positive tests. Addition of too much sample may result in invalid test results due to the inhibition of proper sample flow.**

#### TEST PROCEDURE

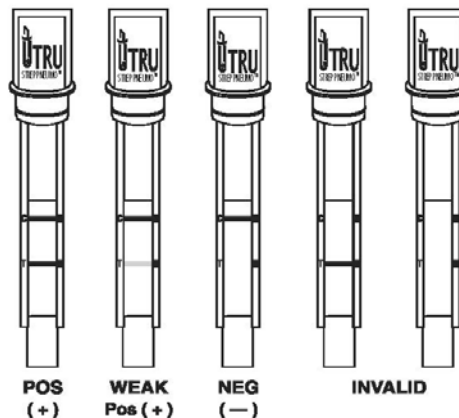
- Remove the Test Strip from its foil pouch and discard the pouch. Visually inspect Test Strip. Do not use Test Strip if a green line is present.
- Insert the narrow end of the Test Strip into the Conjugate Tube and firmly press down on the cap to close the tube.
- Incubate at 19-27 C in an upright position in a rack for 20 minutes.
- Read the results on the Test Strip within 1 minute. Do not read results beyond this period. (NOTE: Remove the Test Strip from the Conjugate Tube if Test or Control Lines are difficult to read. Recap the Conjugate Tube with the Test Strip holder and discard when testing is completed.)

#### EXTERNAL CONTROL TESTS

- Bring all test components, reagents and samples to room temperature (19-27 C) before testing.
- Use 1 Conjugate Tube and 1 Test Strip for Positive Control testing and 1 Conjugate Tube and 1 Test Strip for Sample Diluent/Negative Control testing.
- Remove the Conjugate Tubes from their foil pouches and label accordingly. Discard the pouches.

- Remove the caps from the Conjugate Tubes and discard the caps.
- Add exactly 5 drops of the Positive Control reagent to the Conjugate Tube marked for the Positive Control. The drops should be dispensed directly into the center of the tube.
- Using 1 of the transfer pipettes supplied with the kit, add 200 µL (second mark from the end of the pipette tip) of Sample Diluent/Negative Control to the Conjugate Tube marked for the Negative Control. Add directly to the center of the tube.
- Vortex or swirl the contents of the tubes for 10 seconds.
- Remove 2 Test Strips from their foil pouches and discard the pouches.
- Insert the narrow end of a Test Strip to each Conjugate Tube and firmly press down on the caps to close each tube.
- Incubate both tubes at 19-27 C for 20 minutes.
- Read the results on the test strip within 1 minute. Do not read results beyond this period. (NOTE: Remove the Test Strip from the Conjugate Tube if Test or Control Lines are difficult to read. Recap the Conjugate Tube with the Test Strip holder and discard when testing is completed.)

#### INTERPRETATION OF RESULTS



**Negative test:** A PINK-RED band at the Control Line position. No other bands are present.

**Positive test:** PINK-RED band of any color intensity at the Control and *Streptococcus pneumoniae* Test Line positions. The color of the Test Line can be lighter than that of the Control Line. Test Lines may appear strongly visible or may appear less strongly visible.

#### Invalid test results:

- No band at the designated position for the Control Line. The test is invalid since the absence of a Control band indicates the test procedure was performed improperly or that deterioration of reagents has occurred.
- A PINK-RED band appearing at the Test Line position of the device after 21 minutes of incubation, or a band of any color other than PINK-RED. Falsely positive results may occur if tests are incubated too long. Bands with colors other than PINK-RED may indicate reagent deterioration.

**If any result is difficult to interpret, the test should be repeated with the same sample to eliminate the potential for error. Obtain a new sample and retest when the original sample repeatedly produces unreadable results.**

#### QUALITY CONTROL

**This test should be performed per applicable local, state, or federal regulations or accrediting agencies.**

At the time of each use, kit components should be visually examined for obvious signs of microbial contamination, freezing or leakage. Do not use contaminated or suspect reagents.

#### Internal procedural controls: Internal procedural controls are contained within the Test Strip and therefore are evaluated with each test.

- A PINK-RED band appearing at the Control Line serves as a procedural control and indicates the test has been performed correctly, that proper flow occurred and that the test reagents were active at the time of use.
- A clean background around the Control or Test Lines also serves as a procedural control. Control or Test Lines that are obscured by heavy background color may invalidate the test and may be an indication of reagent deterioration, use of an inappropriate sample or improper test performance.

#### External Control reagents should be tested according to the requirements of the laboratory or applicable local, state or accrediting agencies.

- See section EXTERNAL CONTROL TESTS for instructions on performing these control tests.
- The reactivity of each new lot and each new shipment of TRU STREP PNEUMO should be verified on receipt using External Positive and Negative Control reagents. The number of additional tests performed with External Controls will be determined by the requirements of local, state or federal regulations or accrediting agencies.
- The External Controls are used to monitor reagent reactivity. Failure of the controls to produce the expected results can mean that one of the reagents or components is no longer reactive at the time of use, the test was not performed correctly, or that reagents or samples were not added. If the Positive or Negative External Controls fail, do not report test results to the clinician.
- The results expected with the Controls are described in the section on INTERPRETATION OF RESULTS.

- The kit should not be used if control tests do not produce the correct results. **If the expected control reactions are not observed, repeat the control tests as the first step in determining the root cause of the failure. If the control failures are repeated please contact Meridian's Technical Services Department at 1-800-343-3858 (US) or your local distributor.**
- Positive and Negative Control reagents manufactured for this assay are prepared in the matrix of the Sample Diluent/Negative Control, which may not mimic test specimens. If control materials that are identical in composition to test specimens are preferred, the user can prepare those by diluting known positive and negative specimens in Sample Diluent/Negative Control according to the SPECIMEN PREPARATION section of this insert.

#### EXPECTED VALUES

*Streptococcus pneumoniae* is the leading cause of community-acquired pneumonia and bacterial meningitis in adults worldwide. There were approximately 20,843 confirmed cases of invasive pneumococcal disease within 26 European countries in 2011; approximately 5.59 per 100,000 people.<sup>2</sup>

#### LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

- The test is qualitative and no quantitative interpretation should be made with respect to the intensity of the positive Test Line when reporting the result.
- TRU STREP PNEUMO cannot be used as the sole means of determining *Streptococcus pneumoniae* infection. Test results must be used in conjunction with information available from the patient clinical evaluation and other diagnostic procedures.
- Overincubation of tests may lead to an increase in false-positive test results. Conversely, incubation for periods less than those defined in this insert can result in an increase in false-negative tests. Follow incubation times defined in this insert.
- TRU STREP PNEUMO detects both viable and non-viable *Streptococcus pneumoniae*. The appearance of TRU STREP PNEUMO positive tests depends on the antigen load in the specimen; therefore a TRU STREP PNEUMO positive test may not always correlate with the results of bacterial culture.
- A negative test result does not exclude infection with *Streptococcus pneumoniae* nor does it rule out other microbial-caused respiratory infections or invasive disease caused by *S. pneumoniae*. A positive test result does not rule out coinfection with other microbes.
- The TRU STREP PNEUMO assay is intended for use with urine or CSF specimens. Use of this assay is not recommended with other specimens.
- A positive result implies the presence of antigen to *Streptococcus pneumoniae*, however, all test results should be reviewed in light of other clinical data by the physician. Young children are known asymptomatic carriers of *S. pneumoniae* that may produce urinary antigen.<sup>6</sup>
- The TRU STREP PNEUMO assay is not intended for monitoring therapy.
- The performance of the TRU STREP PNEUMO assay has only been established for manual reading and/or visual result determination.
- The TRU STREP PNEUMO assay is reactive with *Streptococcus mitis*. *S. mitis* is a normal commensal species of the human mouth that is known to cause rare opportunistic infections, such as infective endocarditis, bacteraemia and septicemia, primarily in immune-compromised patients.
- TRU STREP PNEUMO has not been validated for use with either boiled or concentrated urine specimens.

#### SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Performance characteristics for the TRU STREP PNEUMO assay were established in 2014 by the manufacturer using retrospective urine clinical samples from two geographically distinct regions in the United States and contrived positive cerebrospinal fluid (CSF) samples.

A total of one hundred and ten (110) leftover, de-identified, retrospective frozen urine samples were evaluated. Ninety (90) samples were collected from symptomatic patients and frozen and twenty (20) samples were collected prospectively from otherwise normal donors and frozen. There were no exclusions for patient age or gender and demographic information was not collected. There is no expected difference in assay performance due to patient age or gender. Table 1 compares the performance of the TRU STREP PNEUMO assay for all urine specimens to the comparator assay.

**Table 1. Percent agreement of TRU STREP PNEUMO to the comparator assay for urine specimens**

Comparator Assay	TRU STREP PNEUMO		
	Positive	Negative	Total
Positive	39	1	40
Negative	1	69	70
Total	40	70	110
			<b>95% CI</b>
Positive Agreement	39/40	97.5%	87.1 - 99.6%
Negative Agreement	69/70	98.6%	92.3 - 99.7%
Overall Agreement	108/110	98.2%	93.6 - 99.5%
TRU Invalid Rate	0/110	0.0%	0.0 - 3.4%
Comparator Assay Invalid Rate*	3/110	2.7%	0.9 - 7.7%

\*NOTE: Three invalid results were produced by the comparator assay for an initial invalid rate of 2.7%. The invalid samples were repeated and produced acceptable results to disposition samples.

Performance of the TRU STREP PNEUMO assay with CSF samples was established using retrospective, frozen CSF samples from patients with symptoms of meningitis or from patients on whom a lumbar puncture was otherwise indicated. There were no exclusions for patient age or gender and demographic information was not collected. There is no expected difference in assay performance due to patient age or gender. Fifty (50) samples were collected and confirmed negative for *Streptococcus pneumoniae* by the comparator method. Therefore, the fifty (50) confirmed negative samples were manufactured as contrived positive specimens using *S. pneumoniae* strain ATCC 6301 spiked at 2 times the limit of detect (LoD), 10X LoD, and 100X LoD. A total of 100 CSF specimens were evaluated with the TRU STREP PNEUMO assay in a blind panel. Table 2 compares the performance of the TRU STREP PNEUMO assay to the comparator assay for CSF specimens.

**Table 2. Percent agreement of TRU STREP PNEUMO to comparator assay for CSF specimens**

Comparator Assay	TRU STREP PNEUMO		
	Positive	Negative	Total
Positive	50	0	50
Negative	0	50	50
Total	50	50	100
			<b>95% CI</b>
Positive Agreement	50/50	100.0%	92.9 - 100.0%
Negative Agreement	50/50	100.0%	92.9 - 100.0%
Overall Agreement	100/100	100.0%	96.3 - 100.0%
TRU Invalid Rate	0/100	0.0%	0.0 - 3.7%
Comparator Invalid Rate	0/100	0.0%	0.0 - 3.7%

#### REPRODUCIBILITY

Assay precision, intra-assay variability, and inter-assay variability were assessed with a reference panel prepared from negative urine and CSF samples spiked with *S. pneumoniae*. The reproducibility panel consisted of moderately positive (n=3), low positive (n=3), high negative (n=3), and negative (n=1) urine and CSF specimens. Each sample was evaluated by different operators on the same day for five days by three different internal laboratories. Three lots of TRU STREP PNEUMO were used in this study. Positive and Negative Controls were tested each day of testing. The results are provided in the table below:

Sample Type	Site 1		Site 2		Site 3		Total	
Urine	Percent Agreement	Percent Agreement	Percent Agreement	Percent Agreement	Percent Agreement	Percent Agreement	Percent Agreement	Percent Agreement
Moderate Positive	30/30	100.0%	30/30	100.0%	30/30	100.0%	90/90	100.0%
Low Positive	30/30	100.0%	30/30	100.0%	30/30	100.0%	90/90	100.0%
High Negative	30/30	100.0%	30/30	100.0%	30/30	100.0%	90/90	100.0%
Negative	10/10	100.0%	10/10	100.0%	10/10	100.0%	30/30	100.0%
<b>CSF</b>								
Moderate Positive	30/30	100.0%	30/30	100.0%	30/30	100.0%	90/90	100.0%
Low Positive	30/30	100.0%	30/30	100.0%	30/30	100.0%	90/90	100.0%
High Negative	30/30	100.0%	30/30	100.0%	28/30	93.3%	88/90	97.8%
Negative	10/10	100.0%	10/10	100.0%	10/10	100.0%	30/30	100.0%
Negative Control	10/10	100.0%	10/10	100.0%	10/10	100.0%	30/30	100.0%
Positive Control	10/10	100.0%	10/10	100.0%	10/10	100.0%	30/30	100.0%

#### CROSSREACTIVITY STUDIES

Crossreactivity studies were performed with positive and negative urine and CSF specimens inoculated with bacteria or fungi at 10<sup>8</sup> CFU/mL or viruses at or greater than 10<sup>5</sup> TCID<sub>50</sub>/mL.

None of the following organisms in urine reacted with TRU STREP PNEUMO: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Citrobacter freundii*, *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium genitalium*, *Escherichia coli* (6 strains), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbruekii*, *Lactobacillus jensenii*, *Legionella pneumophila*, *Micrococcus luteus*, *Moraxella osloensis*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria polysacchara*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* (Groups B, C, D and E), *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* (2 strains), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (Group B), *Streptococcus anginosus* (Groups C, F, G), *Streptococcus bovis* (Group D), *Streptococcus equinus* (Group D), *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis* (Group C), *Streptococcus intermedius* (Groups C, F, G), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (Group A), *Streptococcus sanguinis* (Viridans group).

None of the following organisms in CSF reacted with TRU STREP PNEUMO:

*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Cryptococcus neoformans*, *Escherichia coli* (2 strains), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis* (serotypes A, B, C, W135, Y), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (Group B), *Streptococcus anginosus* (Groups C, F, G), *Streptococcus bovis* (Group D), *Streptococcus equinus* (Group D), *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis* (Group C), *Streptococcus intermedius* (Groups C, F, G), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (Group A), *Streptococcus sanguinis* (Viridans group), Coxsackievirus (type B4), Herpes simplex virus (type 1), Herpes simplex virus (type 2).

*Streptococcus mitis* was tested at  $1.2 \times 10^8$  CFU/mL in both urine and CSF and was found to be reactive with the TRU STREP PNEUMO assay.

#### ASSAY SPECIFICITY

There are 93 known serotypes of *Streptococcus pneumoniae*; as many as 30 different serotypes are commonly associated with disease worldwide. Twenty serotypes associated with invasive pneumococcal disease were tested and produced positive results at the limit of detect for urine ( $3.4 \times 10^4$  CFU/mL) and CSF ( $6.7 \times 10^4$  CFU/mL) with the TRU STREP PNEUMO assay. The following serotypes were evaluated: 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 14, 15B, 16F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23A, 23F, 33F.

#### ANALYTICAL SENSITIVITY

The analytical sensitivity for the TRU STREP PNEUMO assay was assessed using *Streptococcus pneumoniae* strain ATCC 6301 (Serotype 1) in two sample matrices, urine and CSF. The analytical sensitivities are listed in the table below.

Strain ID	Sample Type	Limit of Detection (LoD)
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301	Urine	$3.4 \times 10^4$ CFU/mL
	CSF	$6.7 \times 10^4$ CFU/mL

#### TESTS FOR INTERFERING SUBSTANCES

The following substances, at the specified saturated solvent/diluent concentrations in urine and CSF, do not interfere with the test results in the final concentrations listed:

Acetylsalicylic acid (4.0 mg/mL), Amphotericin B (0.22 mg/mL), Erythromycin (0.067 mg/mL), Prednisone (0.22 mg/mL), Rifampicin (0.09 mg/mL).

The following biological substances, at the specified concentrations in urine and CSF, do not interfere with the test results in the final concentrations listed:

Bilirubin (unconjugated, 0.1 mg/mL), Glucose (20 mg/mL), Hemoglobin (64 mg/mL), Protein (30 mg/mL), White blood cells ( $5.84 \times 10^4$  cells/mL).

The following biological substance, at the specified concentration in urine, does not interfere with the test results in the final concentration listed: Urea (20 mg/mL).

## ITALIANO



### Test immunologico rapido per la rilevazione di *Streptococcus pneumoniae* in campioni di urina e di liquido cerebrospinale umani

REF 752330

IVD Dispositivo medico-diagnostico in vitro

#### FINALITÀ D'USO

TRU STREP PNEUMO è un test immunologico a flusso laterale, rapido, in vitro, per la rilevazione qualitativa di *Streptococcus pneumoniae* in campioni di urina umana o di liquido cerebrospinale (CSF). Il test viene eseguito direttamente sui campioni di urina o CSF di pazienti con sospetta infezione da *Streptococcus pneumoniae*.

I risultati dei test utilizzati sono da utilizzarsi come ausilio nella diagnosi delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae*. I risultati dei test devono essere utilizzati insieme alle informazioni ottenute dalla valutazione clinica del paziente e ad altre procedure diagnostiche.

TRU STREP PNEUMO è inteso per l'utilizzo in ospedale, laboratori statali o centri di il dispositivo non è inteso per l'uso come "point-of-care".

#### SOMMARIO E SPIEGAZIONE DEL TEST

Lo *Streptococcus pneumoniae* è la principale causa di polmonite acquisita in comunità (CAP) a livello mondiale ed è responsabile di circa il 30-50% dei casi di CAP negli adulti di Stati Uniti ed Europa per cui è necessario il ricovero ospedaliero.<sup>1</sup> Lo *S. pneumoniae* causa anche otite media acuta e una vasta gamma di malattie invasive da pneumococco (IPD), quali la batteriemia e la meningite. Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) stima che l'incidenza delle malattie invasive da pneumococco nei 26 paesi UE/SEE sia pari a circa 5,59 casi ogni 100.000 persone; la maggior parte di questi casi interessa bambini di età inferiore a 1 anno e adulti di almeno 65 anni.<sup>2</sup> Lo *S. pneumoniae* rappresenta la causa più comune di meningite batterica negli adulti.<sup>3</sup> La meningite pneumococcica è associata a un tasso di mortalità del 10-30% e a un rischio maggiore di morte e disabilità permanente rispetto ad altre eziologie batteriche di meningite.<sup>3</sup>

I bambini piccoli sono noti portatori asintomatici dello *S. pneumoniae*, inclusi i sierotipi associati alle IPD.<sup>4</sup> Sebbene i vaccini abbiano ridotto notevolmente l'infezione e la trasmissione delle IPD, quelli attuali sono efficaci solo contro un numero limitato di sierotipi infettivi conosciuti e la comparsa di sierotipi non coperti dai vaccini è in continuo aumento.<sup>2</sup> Inoltre, il trattamento empirico e l'esposizione agli antibiotici hanno contribuito a fare emergere sierotipi resistenti a numerosi farmaci e quindi in grado di ostacolare il trattamento dell'infezione da *S. pneumoniae*.<sup>2</sup> Non è possibile distinguere direttamente le IPD e le polmoniti associate allo *S. pneumoniae* da altri microorganismi, pertanto i medici si affidano ai test diagnostici per determinare l'agente eziologico. Lo standard di riferimento attuale nei test di laboratorio è la coltura ematica o dell'espettorato. Sebbene la coltura sia altamente specifica, risulta anche molto poco sensibile con una sensibilità risultata inferiore al 30% per la coltura ematica e inferiore al 57% per la coltura dell'espettorato.<sup>5</sup> Inoltre, solitamente per la coltura sono necessarie almeno 24 ore che potrebbero ritardare l'inizio della terapia antibiotica appropriata, essenziale per ridurre l'elevato tasso di morbilità associato alle infezioni pneumococciche invasive.<sup>5</sup>

I test con cui viene rilevata la presenza dell'antigene nell'urina e nel CSF offrono risultati rapidi con prestazioni elevate per avviare direttamente la terapia antibiotica appropriata.

#### PRINCIPI BIOLOGICI

TRU STREP PNEUMO è un test monouso immunologico di cattura, per la rilevazione di *Streptococcus pneumoniae* nei campioni di urina umana o CSF. Il dispositivo test consiste in una provetta di coniugato, una striscia reattiva e un diluente per campioni/controllo negativo. La provetta di coniugato contiene un granulo liofilizzato di anticorpo monoclonale coniugato con oro colloidale contro lo *Streptococcus pneumoniae*. La striscia reattiva contiene una membrana di nitrocellulosa con anticorpi di cattura a secco disposti lungo la linea definita per il test *S. pneumoniae*. Il portastriscia serve a sigillare la provetta del coniugato durante le analisi e il successivo smaltimento per limitare l'esposizione a potenziali agenti patogeni.

Il granulo di coniugato viene prima idratato nella provetta di coniugato utilizzando il diluente per campioni/controllo negativo. Quindi viene aggiunto il campione del paziente, il tutto viene mescolato e viene aggiunta la striscia reattiva. Se gli antigeni *Streptococcus pneumoniae* sono presenti, si legano al complesso coniugato anticorpo-oro colloidale. Quando il campione migra verso l'alto attraverso la striscia reattiva sino a raggiungere la linea di analisi, il complesso antigene-coniugato si lega all'anticorpo di cattura producendo una linea rosa-rossa. Quando l'antigene non è presente, non si formano complessi e non appare la linea rosa-rossa. La linea di controllo interno aiuta a stabilire se il test è stato eseguito correttamente, se i reagenti del kit hanno compiuto la loro funzione e se durante il test si è ottenuto un flusso adeguato sulla striscia reattiva. Ogni qualvolta viene analizzato un campione, o un controllo, appare una linea rosa-rossa lungo la posizione del controllo sulla striscia reattiva. Se tale linea di controllo non appare, il test non è valido.

#### REAGENTI/MATERIALI FORNITI

Il numero massimo di analisi eseguibili con questo kit è indicato sulla confezione esterna.

- Striscia reattiva:** striscia reattiva fissata ad un portastriscia di plastica racchiusa in un sacchetto di alluminio contenente desiccante. La striscia reattiva contiene un anticorpo di cattura anti-*Streptococcus pneumoniae* in corrispondenza alla linea di analisi. Il portastriscia viene usato per chiudere la provetta del coniugato. Il portastriscia indica il punto dove devono apparire le linee di analisi e di controllo. Quando non viene utilizzato conservare il sacchetto a 2-27 C. Non usare nessun dispositivo se l'indicatore del desiccante (una linea al centro del desiccante) cambia colore da blu a rosa.
- Provetta del coniugato:** provetta di plastica munita di cappuccio contenente un granulo di coniugato. La provetta è racchiusa in un sacchetto di alluminio contenente essiccante. Il coniugato consiste in un anticorpo anti-*Streptococcus pneumoniae* coniugato con oro colloidale, che funge da anticorpo rilevatore. Quando non viene utilizzato conservare il sacchetto a 2-27 C. Non congelare. Non togliere il cappuccio sino al momento dell'uso.
- Diluente per campioni/Controllo negativo:** soluzione proteica tamponata contenuta in una fiala di plastic. Sodio azide (0,094%) e gentamicina (0,032%) aggiunti come conservanti. Quando non viene utilizzato conservare il prodotto a 2-27 C.
- Controllo positivo:** *Streptococcus pneumoniae* inattivata in diluente tamponato contenente sodio azide (0,094%) come conservante. Il reattivo è pronto per l'uso. Quando non viene utilizzato conservare il prodotto a 2-27 C.
- Pipette da trasferimento in plastica** (con tacche volumetriche da 100, 200 e 300 µL).

#### MATERIALI NON FORNITI

- Guanti di lattice monouso
- Vortex (opzionale)
- Timer
- Pennarello

- Opzionale: conservante per urine contenente acido bórico, come ad esempio la provetta per urine BD Vacutainer® C&S Preservative Plus

#### PRECAUZIONI

- Tutti i reagenti sono esclusivamente per uso diagnostico in vitro.
- NON scambiare le strisce reattive, le provette del coniugato e i reagenti di controllo positivo con quelli provenienti da lotti diversi. Il diluente per campioni/controllo negativo possono essere scambiati purché usati entro la data di scadenza. Non usare i reagenti oltre la data di scadenza.
- Non utilizzare componenti sprovvisti di etichetta che non indicano il lotto del regente o la data di scadenza.
- Non utilizzare i reagenti che appaiono scoloriti o torbidi. Scolorimento o torbidità potrebbero essere segni di contaminazione microbica.
- Lasciare che i reagenti raggiungano la temperatura di 19-27 C prima dell'uso.
- Gli errori di diluizione potrebbero compromettere le prestazioni del test.
- Mescolare delicatamente i reagenti prima dell'uso.
- Il flacone di Controllo Positivo va tenuto in posizione verticale quando si dispensa il prodotto per essere sicuri che le gocce fuoriescano tutte con la stessa dimensione e con lo stesso ritmo di somministrazione.
- Le pipette di trasferimento fornite con il kit vanno utilizzate per la preparazione e il trasferimento dei campioni. Usare una pipetta per ogni campione.
- Qualsiasi deviazione al di sopra o al di sotto dei tempi di incubazione impostati potrebbe pregiudicare la sensibilità e la specificità del test e pertanto vanno evitate.
- Le strisce reattive e le provette di coniugato sono racchiuse in sacchetti di alluminio che proteggono dall'umidità durante la conservazione. Controllare ogni sacchetto di alluminio prima dell'uso. Non usare le strisce test o le provette con coniugato se le buste di alluminio presentano fori o non appaiono completamente sigillate. Non usare la striscia per le analisi se l'indicatore dell'essiccante ha cambiato colore, da blu a rosa. Il cambiamento di colore del desiccante indica che il dispositivo per il test è stato esposto all'umidità. Se le strisce reattive o le provette di coniugato vengono esposte all'umidità potrebbero verificarsi reazioni falso-negative.
- Tutti i campioni devono essere mescolati a fondo prima delle analisi per garantire un campione rappresentativo prima di pipettare.
- Il Diluente per campioni/Controllo negativo deve essere aggiunto alla provetta del coniugato entro un minuto dopo aver tolto il cappuccio dalla provetta.

#### AVVERTENZE

- I campioni dei pazienti potrebbero contenere agenti infettivi e pertanto vanno maneggiati e smaltiti come sostanze a potenziale rischio biologico.
- Smaltire tutti i materiali usati per le analisi in un apposito contenitore. Trattare i rifiuti come materiali a potenziale rischio biologico.
- Il Controllo positivo contiene antigene *Streptococcus pneumoniae* inattivato, tuttavia deve essere maneggiato come se fosse potenzialmente infettivo.

#### DICHIARAZIONI DI PERICOLO E PRUDENZA

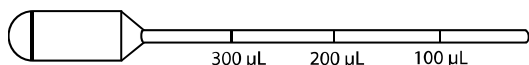
Per le nostre attuali conoscenze, non ci sono rischi associati a questo prodotto.

#### STABILITÀ E CONSERVAZIONE

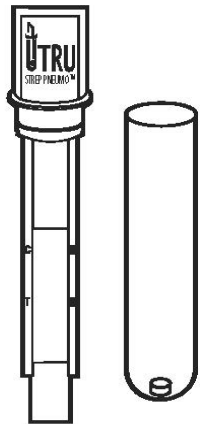
La data di scadenza è riportata sull'etichetta del kit. Conservare i componenti del kit alla temperatura indicata sull'etichetta.

#### NOTE PROCEDURALI

La pipetta di trasferimento TRU STREP PNEUMO è di seguito raffigurata.



La striscia reattiva TRU STREP PNEUMO e la provetta del coniugato sono di seguito raffigurate.



#### RACCOLTA E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

**Campioni di urina umana, senza conservanti:** I campioni devono essere consegnati in un contenitore da trasporto con chiusura ermetica e conservati a 2-8 C prima delle analisi. I campioni dovrebbero essere analizzati il prima possibile, ma è possibile conservarli per un massimo di sette giorni a 2-8 C. Subito dopo il prelievo, è opportuno congelare i campioni che non verranno analizzati nell'arco di sette giorni e conservarli fino a 30 giorni a ≤ -20 C. È possibile congelare e scongelare i campioni conservati a ≤ -20 C una sola volta prima di eseguire il test.

**Campioni di urina umana, con acido bórico come conservante:** I campioni devono essere consegnati in una provetta per urina con acido bórico e conservati a 2-8 C prima delle analisi. I campioni dovrebbero essere analizzati il prima possibile, ma è possibile conservarli per un massimo di sette giorni a 2-8 C. Subito dopo il prelievo, è opportuno congelare i campioni che non verranno analizzati nell'arco di sette giorni e conservarli fino a 30 giorni a ≤ -20 C. È possibile congelare e scongelare i campioni conservati a ≤ -20 C una sola volta prima di eseguire il test.

**Campioni di liquido cerebrospinale (CSF) umano:** I campioni dovrebbero essere analizzati il prima possibile, ma è possibile conservarli per un massimo di sette giorni a 2-8 C. Subito dopo il prelievo, è opportuno congelare i campioni che non verranno analizzati nell'arco di sette giorni e conservarli fino a 30 giorni a ≤ -20 C. È possibile congelare e scongelare i campioni conservati a ≤ -20 C una sola volta prima di eseguire il test. **NOTA: i campioni che verranno utilizzati per la coltura dovrebbero prima messi in coltura o separare i campioni di CSF, in quanto i materiali del test TRU STREP PNEUMO non sono sterili.**

#### PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

Miscelare a fondo l'urina prima di pipettare. Portare i campioni e i reagenti a temperatura ambiente (19-27 C) prima di eseguire le analisi.

- Campioni di urina umana, con e senza conservanti, e campioni di CSF:**
  - Estrarre una provetta di coniugato dal sacchetto di alluminio e gettare il sacchetto. Applicare un'etichetta con il nome del paziente sulla provetta.
  - Togliere il cappuccio dalla provetta del coniugato e gettare il cappuccio.
  - Utilizzando la pipetta di trasferimento fornita con il kit, aggiungere immediatamente 100 µL (prima tacca dalla punta della pipetta) di Diluente per campioni/Controllo Negativo nella provetta del coniugato. Dispensare direttamente nel centro della provetta. Agitare con il vortex o mescolare il contenuto della provetta del coniugato per 10 secondi.\*
  - Mescolare a fondo il campione. Utilizzare una delle pipette di trasferimento fornite con il kit per mescolare il campione delicatamente, ma a fondo, stringendo il bulbo della pipetta tre volte. Alternativamente, si può mescolare il campione per almeno 10 secondi utilizzando un miscelatore vortex.
  - Utilizzando la stessa pipetta, prelevare 100 µL di campione (prima tacca dal fondo della pipetta) e aggiungerlo alla provetta del coniugato.
  - Utilizzando la stessa pipetta, mescolare a fondo, ma delicatamente, il campione e il coniugato stringendo il bulbo della pipetta tre volte. Alternativamente, mescolare per almeno 10 secondi utilizzando un miscelatore vortex. Gettare la pipetta.

**\*NOTA: Errori di diluizione potrebbero pregiudicare le prestazioni del test. Aggiungendo una quantità insufficiente al Diluente per campioni/Controllo negativo si potrebbero ottenere risultati falso negativi. Aggiungendo una quantità insufficiente di Diluente per campioni/Controllo negativo si potrebbero ottenere risultati falso positivi. Aggiungendo una quantità eccessiva di campione si potrebbero ottenere risultati non validi dovuti all'inibizione di un corretto flusso del campione.**

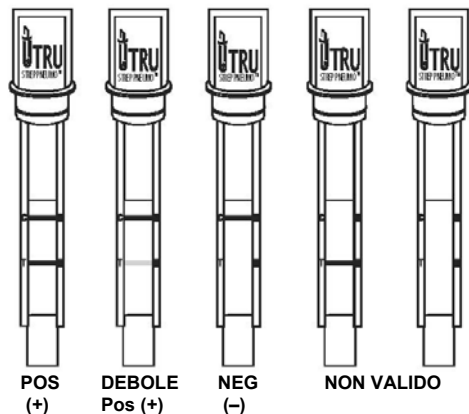
#### PROCEDURA DEL TEST

- Estrarre la striscia reattiva dal sacchetto di alluminio e gettare il sacchetto. Controllare visivamente la striscia reattiva. Non usare la striscia se è presente una linea verde.
- Inserire l'estremità più stretta della striscia reattiva nella provetta del coniugato e spingere il cappuccio per chiudere la provetta.
- Incubare per 20 minuti a 19-27 C in posizione verticale in un porta-provette.
- Leggere i risultati sulla striscia entro 1 minuto. Non leggere i risultati oltre questo lasso di tempo. (NOTA: estrarre la striscia reattiva dalla provetta del coniugato se le linee di analisi o di controllo sono difficili da leggere. Rimettere il cappuccio sulla provetta del coniugato utilizzando il portastriscia e gettare via quando il test è stato completato.)

#### TEST DI CONTROLLO ESTERNO

- Prima di eseguire le analisi, portare a temperatura ambiente (19-27 C) tutti i componenti del test, reagenti e campioni.
- Utilizzare 1 provetta di coniugato e 1 striscia reattiva per le analisi con il Controllo positivo e 1 provetta di coniugato e 1 striscia reattiva per le analisi con il Diluente per campioni/Controllo negativo.
- Estrarre le provette di coniugato dai sacchetti di alluminio e applicare l'etichetta appropriata. Gettare i sacchetti.
- Togliere i cappucci dalle provette del coniugato e gettare i cappucci.
- Aggiungere esattamente 5 gocce di reagente Controllo positivo alla provetta del coniugato contrassegnata per il Controllo positivo. Le gocce devono essere dispensate direttamente nel centro della provetta.
- Utilizzando 1 delle pipette di trasferimento fornite con il kit, aggiungere 200 µL (seconda tacca dall'estremità della punta della pipetta) di Diluente per campioni/Controllo negativo nella provetta del coniugato contrassegnata per il Controllo negativo. Aggiungere direttamente nel centro della provetta.
- Agitare con il vortex o mescolare il contenuto delle provette per 10 secondi.
- Estrarre 2 strisce reattive dai sacchetti di alluminio e gettare i sacchetti.
- Inserire l'estremità più stretta di una striscia reattiva in ogni provetta di coniugato e spingere i cappucci per chiudere le provette.
- Incubare entrambe le provette a 19-27 C per 20 minuti.
- Leggere i risultati sulla striscia entro 1 minuto. Non leggere i risultati oltre questo lasso di tempo. (NOTA: estrarre la striscia reattiva dalla provetta del coniugato se le linee di analisi o di controllo sono difficili da leggere. Rimettere il cappuccio sulla provetta del coniugato con portastriscia e gettare via il tutto quando il test è stato completato.)

## INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI



**Test negativo:** Una banda ROSA-ROSSA sulla posizione della linea di controllo. Non sono presenti altre bande.

**Test positivo:** Una banda di qualsiasi intensità ROSA-ROSSA sulle posizioni della linea di controllo e di analisi *Streptococcus pneumoniae*. Il colore della linea di analisi può essere più chiaro di quello della linea di controllo. Le linee di analisi positive possono apparire molto intense ed evidenti o deboli e meno evidenti.

### Risultati di analisi non validi:

- Non appare alcuna banda sulla posizione designata alla linea di controllo. Il test non è valido in quanto l'assenza di una banda di controllo indica che la procedura di analisi è stata eseguita in modo non corretto o che si è verificato il deterioramento dei reagenti.
- Appare una banda ROSA-ROSSA, o una banda di un colore diverso, sulla posizione della linea di analisi del dispositivo dopo 21 minuti di incubazione. Se i test vengono incubati troppo a lungo si possono ottenere risultati falso positivi. Le bande con colori diversi dal ROSA-ROSSO potrebbero indicare il deterioramento dei reagenti.

Se i risultati sono difficili da interpretare, ripetere l'analisi utilizzando lo stesso campione per eliminare eventuali errori. Quando però il campione originale produce ripetutamente risultati illeggibili, procurarsi un nuovo campione ed eseguire una nuova analisi.

## CONTROLLO QUALITÀ

Il test va eseguito conformemente ai requisiti stabiliti dai competenti enti locali, regionali, nazionali, o dagli enti di accreditamento.

Ogni volta, prima dell'uso, esaminare i componenti del kit e verificare che non vi siano segni di contaminazione microbica, di congelamento o perdite. Non utilizzare reagenti contaminati o sospetti.

### Controlli procedurali interni: I controlli procedurali interni sono integrati all'interno della striscia reattiva e pertanto vengono valutati con ciascuna analisi.

- La comparsa di una banda ROSA-ROSSA sulla linea di controllo funge da controllo procedurale e indica che il test è stato eseguito correttamente, che si è registrato un flusso adeguato e che i reagenti erano attivi al momento dell'uso.
- Anche uno sfondo chiaro intorno alle linee di controllo o di analisi funge da controllo procedurale. Le linee di controllo o di analisi che sono oscurate da uno sfondo pesantemente colorato potrebbero invalidare il test e potrebbero indicare il deterioramento dei reagenti, l'uso di un campione inadeguato o un'incorretta prestazione del test.

### I reagenti di controllo esterno devono essere analizzati osservando i requisiti stabiliti dal laboratorio o dai competenti enti locali, statali o dagli enti di accreditamento.

- Vedi la sezione TEST DI CONTROLLO ESTERNO per le istruzioni relative alla procedura di questi test di controllo.
- La reattività di ogni nuovo lotto e di ogni nuova spedizione di TRU STREP PNEUMO dovrebbe essere verificata al momento della consegna utilizzando reagenti di controllo positivi e negativi. Il numero di test addizionali che saranno eseguiti con i controlli esterni sarà determinato in base ai requisiti stabiliti dai competenti enti locali, statali, nazionali o dagli enti di accreditamento.
- I controlli esterni vengono impiegati per monitorare la reattività dei reagenti. Se i controlli non producono i risultati attesi vuol dire che uno dei reagenti, o dei componenti, non era più reattivo al momento dell'uso, che il test non è stato eseguito correttamente, o che non sono stati aggiunti i reagenti o i campioni. Se i controlli esterni positivi o negativi non forniscono i risultati attesi, non è possibile riportare i risultati delle analisi sui campioni al personale clinico.
- I risultati attesi con i controlli sono descritti nella sezione INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI.
- Il kit non deve essere utilizzato se i test di controllo non producono i risultati corretti. **Se non si ottengono i risultati attesi con i Controlli, come prima opzione per identificare la causa del fallimento ripetere i test di controllo. Se il fallimento dei test di controllo dovesse ripetersi, contattare il Servizio di Assistenza tecnica Meridian (negli USA 001-800-3343-3858) o il Distributore Locale, (Italia +390331433636).**
- I reagenti di controllo positivi e negativi prodotti per questo test sono stati preparati nella matrice del Diluente dei campioni/Controllo negativo, che potrebbe non replicare esattamente i campioni reali da analizzare. Se si preferisce usare materiali di controllo che hanno la stessa identica composizione dei campioni, l'utente può prepararli diluendo campioni noti positivi e negativi nel Diluente dei campioni/Controllo negativo secondo le istruzioni indicate nella sezione PREPARAZIONE DEI CAMPIONI in questo inserto illustrativo.

## VALORI ATTESI

*Streptococcus pneumoniae* è la causa principale di polmonite acquisita in comunità e di meningite batterica negli adulti a livello mondiale. Nel 2011 sono stati attestati circa 20.843 casi di malattie pneumococciche invasive in 26 paesi europei, ovvero all'incirca 5,59 casi ogni 100.000 persone.<sup>2</sup>

## LIMITAZIONI DELLA PROCEDURA

- Il test è qualitativo, pertanto quando si riportano i risultati non si devono formulare interpretazioni quantitative in merito all'intensità della linea di analisi.
- Il test TRU STREP PNEUMO non può essere utilizzato come unico mezzo per determinare le infezioni di *Streptococcus pneumoniae*. I risultati delle analisi devono essere utilizzati insieme alle informazioni ottenute dalla valutazione clinica del paziente e da altre o procedure diagnostiche.
- Tempi eccessivi di incubazione possono determinare un incremento dei risultati falso positivi delle analisi. Al contrario, tempi di incubazione inferiori a quelli indicati in questo inserto possono determinare un incremento dei risultati falso negativi. Attenersi ai tempi di incubazione indicati in questo inserto.
- Il test TRU STREP PNEUMO rileva la *Streptococcus pneumoniae* sia vitale che non vitale. La comparsa di test positivi di TRU STREP PNEUMO dipende dalla concentrazione di antigene nel campione; pertanto un test positivo di TRU STREP PNEUMO non sempre potrebbe correlarsi ai risultati di una coltura batterica.
- Un risultato negativo del test non consente di escludere un'infezione da *Streptococcus pneumoniae*, né altre infezioni respiratorie microbiche, né una malattia invasiva causata dallo *S. pneumoniae*. I risultati positivi di un test non escludono la coinfezione causata da altri microbi.
- Il test TRU STREP PNEUMO è destinato all'uso con campioni di urina o CSF. Si sconsiglia di utilizzare questo test con campioni diversi.
- Un risultato positivo implica la presenza di antigene di *Streptococcus pneumoniae*, comunque tutti i risultati dei test dovrebbero essere valutati dal medico alla luce dai dati clinici disponibili. I bambini piccoli sono noti portatori asintomatici dello *S. pneumoniae* che potrebbe produrre l'antigene urinario.<sup>6</sup>
- Il test TRU STREP PNEUMO non deve essere utilizzato per il monitoraggio della terapia.
- Le prestazioni del test TRU STREP PNEUMO sono state determinate solo con l'utilizzo manuale e la lettura visiva.
- Il test TRU STREP PNEUMO reagisce con lo *Streptococcus mitis*. Lo *S. mitis* è una normale specie commensale presente nella bocca umana, noto per causare rare infezioni opportunistiche, quali l'endocardite infettiva, la batteriemia e la setticemia, principalmente nei pazienti immunocompromessi.
- Il test TRU STREP PNEUMO non è stato convalidato per l'uso con campioni di urina bollita o concentrata.

## PRESTAZIONI SPECIFICHE

Le caratteristiche prestazionali del test TRU STREP PNEUMO sono state elaborate nel 2014 dal produttore utilizzando campioni clinici di urina retrospettivi provenienti da due distinte aree geografiche degli Stati Uniti e campioni positivi di liquido cerebrospinale (CSF) prodotti artificialmente.

In tutto sono stati analizzati centodieci (110) campioni residui di urina retrospettivi, anonimi, congelati. Novanta (90) campioni sono stati prelevati da pazienti sintomatici e congelati mentre i restanti venti (20) campioni sono stati raccolti in modo prospettico da donatori sani e congelati. Non sono state fatte esclusioni in base all'età o al sesso dei pazienti e non sono state raccolte informazioni demografiche. Non si prevedono differenze nelle prestazioni del test dovute all'età o al sesso dei pazienti. La Tabella 1 mette a confronto le prestazioni del test TRU STREP PNEUMO di tutti i campioni di urina con quelle del test di confronto.

Tabella 1. Percentuale di concordanza del test TRU STREP PNEUMO rispetto al test di confronto per i campioni di urina

Test di confronto	TRU STREP PNEUMO		
	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	39	1	40
Negativo	1	69	70
Totale	40	70	110
			<b>95% CI</b>
Concordanza Positiva	39/40	97,5%	87,1 – 99,6%
Concordanza Negativa	69/70	98,6%	92,3 – 99,7%
Concordanza Globale	108/110	98,2%	93,6 – 99,5%
TRU Percentuale di invalidi	0/110	0,0%	0,0 – 3,4%
Test di confronto Percentuale di invalidi *	3/110	2,7%	0,9 – 7,7%

\*NOTA: dal test di confronto sono emersi tre risultati non validi per un tasso non valido iniziale pari al 2,7%. Il test dei campioni non validi è stato ripetuto e ha generato risultati accettabili sui campioni che occorreva identificare come positivi o negativi.

Le prestazioni del test TRU STREP PNEUMO con i campioni di CSF sono state definite utilizzando i campioni di CSF retrospettivi, congelati di pazienti che presentavano sintomi di meningite o per cui è stata prescritta una puntura lombare. Non sono state fatte esclusioni in base all'età o al sesso dei pazienti e non sono state raccolte informazioni demografiche. Non si prevedono differenze nelle prestazioni del test dovute all'età o al sesso dei pazienti. I cinquanta (50) campioni raccolti sono risultati negativi allo *Streptococcus pneumoniae* mediante il metodo di confronto. Di conseguenza, i cinquanta (50) campioni risultati negativi sono stati utilizzati per produrre artificialmente campioni positivi utilizzando una quantità del ceppo ATCC 6301 di *S. pneumoniae* due volte superiore al limite di rilevabilità (Limit of Detection, LoD), 10X LoD e 100X LoD. In tutto sono stati analizzati 100 campioni di CSF con il test TRU STREP PNEUMO in un pannello cieco. La Tabella 2 mette a confronto le prestazioni del test TRU STREP PNEUMO con quelle del test di confronto per i campioni di CSF.

**Tabella 2. Percentuale di concordanza del test TRU STREP PNEUMO rispetto ai test di confronto per i campioni di CSF**

Test di confronto	TRU STREP PNEUMO		
	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	50	0	50
Negativo	0	50	50
Totale	50	50	100
			<b>95% CI</b>
Concordanza Positiva	50/50	100,0%	92,9 – 100,0%
Concordanza Negativa	50/50	100,0%	92,9 – 100,0%
Concordanza Globale	100/100	100,0%	96,3 – 100,0%
TRU Percentuale di invalidi	0/100	0,0%	0,0 – 3,7%
Test di confronto Percentuale di invalidi	0/100	0,0%	0,0 – 3,7%

#### RIPRODUCIBILITÀ

La precisione del test, la variabilità intra-saggio e la variabilità inter-saggio sono state valutate con un pannello di riferimento preparato con campioni di urina e CSF negativi inoculati con *S. pneumoniae*. Il pannello di riproducibilità comprendeva campioni di urina e CSF moderatamente positivi (n=3), basso positivi (n=3), alto negativi (n=3) e negativi (n=1). Ciascun campione è stato esaminato da diversi operatori nello stesso giorno per cinque giorni in tre diversi laboratori interni. In questo studio sono stati utilizzati tre lotti di TRU STREP PNEUMO. I controlli positivi e negativi sono stati analizzati ogni giorno di analisi. I risultati sono illustrati nella tabella seguente:

Tipo di campione	Laboratorio 1		Laboratorio 2		Laboratorio 3		Totale	
	Percentuale di concordanza		Percentuale di concordanza		Percentuale di concordanza		Percentuale di concordanza	
<b>Urina</b>								
Positivo Moderato	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Basso Positivo	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Alto Negativo	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Negativo	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
<b>CSF</b>								
Positivo Moderato	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Basso Positivo	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Alto Negativo	30/30	100,0%	30/30	100,0%	28/30	93,3%	88/90	97,8%
Negativo	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
Controllo negativo	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
Controllo positivo	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%

#### CROSS-REATTIVITÀ

Sono stati eseguiti studi di cross-reattività con campioni di urina e CSF positivi e negativi inoculati con batteri o funghi a una concentrazione di  $10^8$  CFU/mL o con virus a una concentrazione pari o superiore a  $10^5$  TCID<sub>50</sub>/mL.

Nessuno dei seguenti organismi presenti nelle urine ha reagito con il test TRU STREP PNEUMO:

*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Citrobacter freundii*, *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium genitalium*, *Escherichia coli* (6 ceppo), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus jensenii*, *Legionella pneumophila*, *Micrococcus luteus*, *Moraxella osloensis*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* (gruppi B, C, D e E), *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* (2 ceppo), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (gruppo B), *Streptococcus anginosus* (gruppi C, F, G), *Streptococcus bovis* (gruppo D), *Streptococcus equinus* (gruppo D), *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (gruppo C), *Streptococcus intermedius* (gruppi C, F, G), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (gruppo A), *Streptococcus sanguinis* (Viridans gruppo).

Nessuno dei seguenti organismi presenti nel CSF ha reagito con TRU STREP PNEUMO:

*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Cryptococcus neoformans*, *Escherichia coli* (2 strains), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis* (sierotipi A, B, C, W135, Y), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (gruppo B), *Streptococcus anginosus* (gruppi C, F, G), *Streptococcus bovis* (gruppo D), *Streptococcus equinus* (gruppo D), *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (gruppo C), *Streptococcus intermedius* (gruppi C, F, G), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (gruppo A), *Streptococcus sanguinis* (Viridans gruppo), *Coxsackievirus* (tipo B4), *Herpes simplex virus* (tipo 1), *Herpes simplex virus* (tipo 2).

*Lo Streptococcus mitis* è stato testato a una concentrazione di  $1,2 \times 10^8$  CFU/mL sia nei campioni di urina sia nei campioni di CSF ed è risultato reattivo con il test TRU STREP PNEUMO.

#### SPECIFICITÀ DEL TEST

Vi sono 93 sierotipi conosciuti di *Streptococcus pneumoniae*, 30 dei quali vengono comunemente associati a malattie a livello mondiale. Venti sierotipi associati alle malattie invasive da pneumococco sono stati analizzati con il test TRU STREP PNEUMO e sono risultati positivi al limite di rilevabilità per l'urina ( $3,4 \times 10^4$  CFU/mL) e per il CSF ( $6,7 \times 10^4$  CFU/mL). Sono stati analizzati i seguenti sierotipi: 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 14, 15B, 16F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23A, 23F, 33F.

#### SENSIBILITÀ ANALITICA

La sensibilità analitica per il test TRU STREP PNEUMO è stata valutata utilizzando il ceppo ATCC 6301 (sierotipo 1) di *Streptococcus pneumoniae* in due matrici: urina e CSF. Le sensibilità analitiche sono riportate nella tabella seguente.

ID ceppo	Tipo di campione	Limite di rilevamento (LoD)
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301	Urina	$3,4 \times 10^4$ CFU/mL
	CSF	$6,7 \times 10^4$ CFU/mL

#### ANALISI DI SOSTANZE INTERFERENTI

Le seguenti sostanze, alle specifiche concentrazioni saturate di solvente/diluyente nell'urina e nel CSF, non interferiscono con i risultati dei test nelle seguenti concentrazioni finali: acido acetilsalicilico (4,0 mg/mL), amfotericina B (0,22 mg/mL), eritromicina (0,067 mg/mL), prednisone (0,22 mg/mL), rifampicina (0,09 mg/mL).

Le seguenti sostanze biologiche, alle specifiche concentrazioni nell'urina e nel CSF, non interferiscono con i risultati dei test nelle seguenti concentrazioni finali: bilirubina (non coniugata, 0,1 mg/mL), glucosio (20 mg/mL), emoglobina (64 mg/mL), proteina (30 mg/mL), globuli bianchi ( $5,84 \times 10^4$  cellule/mL).

Le seguenti sostanze biologiche, alle specifiche concentrazioni nell'urina, non interferiscono con i risultati dei test nella seguente concentrazione finale: urea (20 mg/mL).

#### FRANÇAIS



### Méthode immunologique rapide pour la détection de *Streptococcus pneumoniae* dans les échantillons d'urine et de liquide céphalorachidien humains.

**REF** 752330

**IVD** Dispositif médical de diagnostic in vitro

#### BUT DE LA METHODE

Le test TRU STREP PNEUMO est un test immunoenzymatique in vitro, rapide, à flux latéral, pour la détection qualitative de *Streptococcus pneumoniae* dans des échantillons d'urine et de liquide céphalorachidien (LCR) humains. Le test est réalisé directement sur des échantillons d'urine ou de LCR provenant de patients suspectés d'infection par *Streptococcus pneumoniae*.

Les résultats du test sont utilisés comme aide au diagnostic d'une infection par la *Streptococcus pneumoniae*. Les résultats du test doivent être interprétés en fonction des informations provenant de l'évaluation du patient et d'autres décisions de gestion clinique.

TRU STREP PNEUMO est uniquement prévu pour être utilisé dans les laboratoires hospitaliers, de référence, régionaux, privés ou publics. Le dispositif ne convient pas pour les unités de soins ou les lieux d'intervention.

#### RESUME ET EXPLICATION DU TEST

*Streptococcus pneumoniae* est la cause principale de pneumonie acquise dans la communauté (PAC) dans le monde et est responsable d'environ 30 à 50 % des cas de PAC chez l'adulte, nécessitant une hospitalisation aux Etats-Unis et en Europe.<sup>1</sup> *S. pneumoniae* provoque en outre des otites moyennes aiguës et un large éventail de maladies pneumococciques invasives (IPD), telles que la bactériémie et la méningite. L'ECDC estime que l'incidence de la maladie pneumococcique invasive dans les 26 pays de l'UE/EEE est d'environ 5,59 par 100.000 habitants; la majorité de ces cas concerne les nourrissons de moins de 1 an et les adultes de 65 ans et plus.<sup>2</sup> *S. pneumoniae* est la cause la plus courante de la méningite bactérienne chez les adultes.<sup>3</sup> La méningite à pneumocoques est associée à un taux de mortalité de 10 à 30 % et à un risque plus élevé à la fois de décès et d'incapacité permanente que les autres étiologies bactériennes de la méningite.<sup>3</sup>

Les jeunes enfants sont connus pour être des porteurs asymptomatiques de *S. pneumoniae*, y compris les sérotypes associés à IPD.<sup>4</sup> Même si les vaccins ont réduit considérablement l'infection et la transmission des IPD, les vaccins actuels ne sont efficaces que contre un nombre limité de sérotypes infectieux connus et l'émergence de sérotypes non vaccinaux ne cesse d'augmenter.<sup>2</sup> En outre, le traitement empirique et l'exposition aux antibiotiques a contribué à l'émergence de sérotypes multirésistants qui continuent de défier le traitement de l'infection par *S. pneumoniae*.<sup>2</sup> IPD et la pneumonie associée à *S. pneumoniae* ne peuvent être directement identifiées à partir d'autres micro-organismes et, de ce fait, les cliniciens s'appuient sur des tests de diagnostic pour déterminer l'agent causal. La méthode de référence actuelle dans les tests de laboratoire est la culture du sang ou d'expectorations. Alors que la culture est très spécifique, elle est également très insensible, avec une sensibilité déclarée inférieure à 30 % et 57 % pour les cultures de sang et d'expectorations respectivement.<sup>5</sup> La culture nécessite aussi généralement au moins 24 heures, ce qui pourrait retarder la thérapie antimicrobienne appropriée, laquelle est essentielle pour diminuer le taux élevé de morbidité associé aux infections invasives à pneumocoques.<sup>5</sup>

Les tests d'antigènes de l'urine et de la LCR fournissent des résultats de tests rapides avec une performance élevée, facilitant le choix d'une antibiothérapie appropriée.

#### PRINCIPE DU TEST

TRU STREP PNEUMO est un test par capture à usage unique qui permet de détecter *Streptococcus pneumoniae* dans des échantillons d'urine et de LCR humains. Le test consiste en un tube de conjugué, une bandelette réactive et un diluant pour échantillon/contrôle négatif. Le tube de conjugué contient une bille lyophilisée d'anticorps monoclonal, dirigé contre le *Streptococcus pneumoniae*, couplé à l'or colloïdal. La bandelette réactive est faite d'une membrane en nitrocellulose sur laquelle sont immobilisés les anticorps de capture disposés sur la ligne de test *S. pneumoniae*. Le porte-bandelette sert à boucher le tube de conjugué pendant le test et lors de la mise au rebut, réduisant ainsi une exposition aux pathogènes potentiels.

La bille de conjugué est réhydratée dans le tube avec le diluant pour échantillon/contrôle négatif. L'échantillon du patient est alors ajouté et le contenu du tube est bien mélangé. La bandelette réactive est ensuite introduite dans le mélange. Les antigènes de la *Streptococcus pneumoniae*, s'ils sont présents, se lient au conjugué anticorps-or colloïdal alors que l'échantillon migre. Le complexe antigènes-conjugué se lie à l'anticorps de capture à la position de test, faisant apparaître une ligne rose-rouge. Si aucun antigène n'est présent, aucun complexe ne se forme et aucune ligne rose-rouge n'apparaît au niveau de la ligne de test. Une ligne de contrôle interne permet de déterminer si le test a été correctement exécuté, si les réactifs fonctionnent comme attendu et si le flux a bien traversé la bandelette réactive durant l'analyse. Une ligne rose-rouge visible doit être présente au niveau de la ligne de contrôle de la bandelette réactive chaque fois qu'un échantillon ou un contrôle est testé. Si aucune ligne de contrôle rose-rouge n'est visible, le test est considéré non valide.

#### MATERIEL FOURNI

Le nombre maximal de tests pouvant être réalisés à partir de ce coffret est indiqué sur la boîte.

- Bandelette réactive:** bandelette réactive fixée sur un support en plastique et emballée dans une pochette en aluminium avec un dessiccant. La ligne de test de la bandelette réactive contient des anticorps de capture dirigés contre la *Streptococcus pneumoniae*. Le porte-bandelette est utilisé comme capuchon pour le tube de conjugué. Sur le cadre du support de la bandelette réactive se trouvent des repères indiquant où les lignes de test et de contrôle doivent apparaître. Conserver la pochette entre 2 et 27 C lorsqu'elle n'est pas utilisée. Ne pas utiliser un dispositif si l'indicateur du dessiccant (ligne au centre du dessiccant) a viré du bleu au rose.
- Tube de conjugué:** tube en plastique bouché contenant une bille de conjugué. Le tube est emballé dans une pochette en aluminium avec un dessiccant. Le conjugué consiste en un anticorps anti-*Streptococcus pneumoniae* conjugué à de l'or colloïdal. Conserver la pochette en aluminium entre 2 et 27 C lorsqu'elle n'est pas utilisée. Ne pas congeler. Ne pas retirer le bouchon avant emploi.
- Diluant pour échantillon/contrôle négatif:** solution protéique tampon contenue dans un flacon en plastique. De l'azide de sodium (0,094 %) et de la gentamicine (0,032%) sont ajoutés comme conservateurs. Conserver entre 2 et 27 C lorsqu'il n'est pas utilisé.
- Contrôle positif:** *Streptococcus pneumoniae* inactivée dans un diluant tamponné contenant de l'azote de sodium (0,094 %) comme conservateur. Le réactif est prêt à l'emploi. Conserver entre 2 et 27 C lorsqu'il n'est pas utilisé.
- Pipettes de transfert en plastique** comportant trois repères de volume: 100, 200 et 300 µL.

#### MATERIEL NON FOURNI

- Gants jetables en latex
- Vortex (Optionnel)
- Minuterie
- Crayon feutre
- Optionnel: conservateur pour urine contenant de l'acide borique tel que le tube pour urine BD Vacutainer® C&S Preservative Plus.

#### PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Tous les réactifs sont pour un usage diagnostique in vitro.
- NE PAS mélanger les bandelettes réactives, les tubes de conjugué et les réactifs de contrôle positif provenant de coffrets ayant différents numéros de lot. Le diluant échantillon/contrôle négatif peut être pris dans différents coffrets, à condition qu'ils ne soient pas périmés. Ne pas utiliser de réactifs après la date de péremption figurant sur les étiquettes.
- N'utiliser aucun élément ne portant pas d'étiquette, de numéro de lot ou de date de péremption.

- N'utiliser aucun réactif qui soit décoloré ou trouble. La décoloration ou la turbidité peut être un signe de contamination microbienne.
- Laisser les réactifs atteindre 19 à 27 C avant utilisation.
- Les erreurs de dilution peuvent affecter l'efficacité des tests.
- Tous les réactifs doivent être mélangés doucement avant utilisation.
- Tenir le flacon de réactif de contrôle positif à la verticale lors de la distribution pour assurer que les gouttes ont une taille correcte et qu'elles sont distribuées régulièrement.
- Les pipettes de transfert fournies avec ce coffret doivent être utilisées pour la préparation et le transfert des échantillons. Utiliser une pipette par échantillon.
- Toute déviation de la durée d'incubation indiquée peut avoir un effet sur la sensibilité et la spécificité et doit être évitée.
- Les bandelettes réactives et les tubes de conjugué sont emballés sous pochette en aluminium qui exclut l'humidité durant le stockage. Inspecter chaque pochette avant usage. Ne pas utiliser les bandelettes réactives ou les tubes de conjugué si leur pochette est trouée ou si elle n'est pas été complètement scellée. Ne pas utiliser la bandelette réactive si l'indicateur du dessiccant a viré du bleu au rose. Si l'indicateur a changé de couleur, le dispositif de test a été exposé à l'humidité. Une exposition à l'humidité des bandelettes réactives ou des tubes de conjugué peut entraîner des réactions faussement négatives.
- Tous les échantillons doivent être extrêmement bien mélangés avant le pipetage afin d'obtenir un échantillon représentatif.
- Le diluant pour échantillon/contrôle négatif doit être ajouté au tube de conjugué dans la minute qui suit le débouchage du tube.

#### ATTENTION

- Les échantillons de patients peuvent contenir des agents infectieux; ils doivent être manipulés et éliminés comme s'ils étaient biologiquement dangereux.
- Jeter tout le matériel ayant servi au test dans un conteneur approprié. Traiter les déchets comme une matière biologique potentiellement dangereuse.
- Même si le contrôle positif contient un antigène inactivé de la *Streptococcus pneumoniae*, il doit être manipulé comme étant potentiellement infectieux.

#### DANGER ET MISES EN GARDE

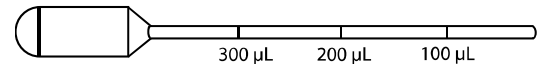
A notre connaissance, il n'y a pas de risque connu associé à ce produit.

#### DUREE DE CONSERVATION ET STOCKAGE

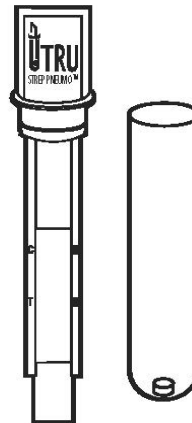
La date d'expiration figure sur l'étiquette du kit. Stocker les composants du kit à la température indiquée sur l'étiquette.

#### REMARQUES SUR LA PROCEDURE

Ci-dessous, un schéma de la pipette de transfert TRU STREP PNEUMO.



Ci-dessous, un schéma de la bandelette réactive et du tube de conjugué TRU STREP PNEUMO.



#### PRELEVEMENT ET PREPARATION DES ECHANTILLONS

**Echantillons d'urine humaine, sans conservateur:** les échantillons doivent être reçus dans un récipient de transport étanche et conservés entre 2 et 8 C avant l'analyse. Les échantillons doivent être testés dès que possible, mais peuvent être conservés jusqu'à sept jours entre 2 et 8 C. Les échantillons qui ne seront pas testés dans les sept jours doivent être congelés immédiatement dès réception et stockés à ≤ -20 C pendant 30 jours maximum jusqu'au moment du test. Les échantillons peuvent être congelés et décongelés une seule fois après stockage à ≤ -20 C avant d'être testés.

**Echantillons d'urine humaine conservés avec de l'acide borique:** les échantillons doivent être reçus dans un tube pour urine étanche contenant de l'acide borique et conservés entre 2 et 8 C avant l'analyse. Les échantillons doivent être testés dès que possible, mais peuvent être conservés jusqu'à sept jours entre 2 et 8 C. Les échantillons qui ne seront pas testés dans les sept jours doivent être congelés immédiatement dès réception et stockés à ≤ -20 C pendant 30 jours maximum jusqu'au moment du test. Les échantillons peuvent être congelés et décongelés une seule fois après stockage à ≤ -20 C avant d'être testés.



**Echantillons de liquide céphalorachidien humain:** les échantillons doivent être testés dès que possible, mais peuvent être conservés jusqu'à sept jours entre 2 et 8 C. Les échantillons qui ne seront pas testés dans les sept jours doivent être congelés immédiatement dès réception et stockés à  $\leq -20$  C pendant 30 jours maximum jusqu'au moment du test. Les échantillons peuvent être congelés et décongelés une seule fois après stockage à  $\leq -20$  C avant d'être testés. **REMARQUE: Cultivez en premier les échantillons qui seront utilisés pour la culture ou aliquotez l'échantillon de LCR car les matériels de test du TRU STREP PNEUMO ne sont pas stériles.**

#### PREPARATION DES ECHANTILLONS

Mélanger avec soin l'urine avant de la pipeter. Amener tous les échantillons et réactifs à température ambiante (19-27 C) avant le test.

##### 1. Echantillons d'urine humaine, sans et avec conservateur, et échantillons de LCR:

- Retirer un tube de conjugué de sa pochette en aluminium et jeter la pochette. Inscrire le nom du patient sur le tube.
- Retirer et jeter le capuchon du tube de conjugué.
- A l'aide de la pipette de transfert fournie avec le coffret, ajouter immédiatement 100  $\mu$ L (1<sup>er</sup> repère à partir de l'extrémité de la pipette) de diluant pour échantillon/contrôle négatif au tube de conjugué. Ajouter le diluant directement au centre du tube. Passer au vortex ou agiter par rotation le contenu du tube de conjugué pendant 10 secondes\*.
- Mélanger l'échantillon de patient avec soin. A l'aide d'une des pipettes de transfert fournies avec le coffret, bien mélanger doucement l'échantillon en pressant sur la poire de la pipette trois fois. On peut aussi mélanger l'échantillon en le passant au vortex pendant au moins 10 secondes.
- A l'aide de la même pipette, aspirer 100  $\mu$ L d'échantillon (1<sup>er</sup> repère à partir de l'extrémité de la pipette) et les ajouter au tube de conjugué.
- A l'aide de la même pipette, bien mélanger doucement l'échantillon et le conjugué en pressant sur la poire de la pipette trois fois. On peut aussi mélanger l'échantillon en le passant au vortex pendant au moins 10 secondes. Jeter la pipette

**\*REMARQUE: les erreurs de dilution peuvent influencer la performance du test. L'ajout d'une quantité insuffisante d'échantillon au diluant pour échantillon/contrôle négatif peut entraîner un faux négatif. Le fait de ne pas ajouter toute la quantité de diluant pour échantillon/contrôle négatif peut entraîner des tests faussement positifs. L'ajout d'une quantité excessive d'échantillon peut produire des résultats de test non valides du fait de la restriction du flux de l'échantillon nécessaire.**

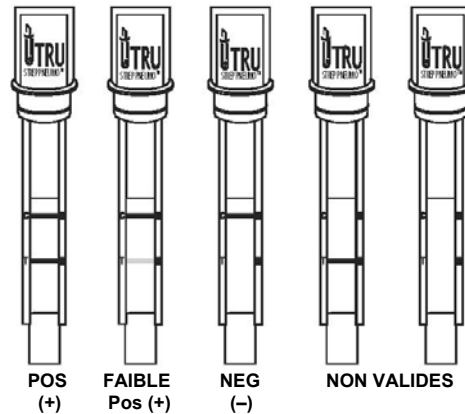
#### PROCEDURE DE TEST

- Retirer une bandelette réactive de sa pochette en aluminium et jeter la pochette. L'inspecter visuellement. En présence d'une ligne verte, ne pas utiliser la bandelette réactive.
- Insérer l'extrémité étroite de la bandelette réactive dans le tube de conjugué et bien appuyer sur le capuchon pour fermer le tube.
- Incuber les tests en position verticale dans le portoir, entre 19 et 27 C, pendant 20 minutes.
- Lire les résultats sur la bandelette réactive dans la minute qui suit. Ne pas lire les bandelettes au-delà de cette période. (REMARQUE: retirer la bandelette réactive du tube de conjugué s'il est difficile de lire les lignes de test ou de contrôle. Reboucher le tube de conjugué avec le support de la bandelette réactive et jeter une fois le test fini.)

#### TESTS DE CONTROLE EXTERNE

- Amener tous les éléments de test, les réactifs et les échantillons à température ambiante (19-27 C) avant le test.
- Utiliser 1 tube de conjugué et 1 bandelette réactive pour le test de contrôle positif et 1 tube de conjugué et 1 bandelette réactive pour le diluant pour échantillon/contrôle négatif.
- Retirer les tubes de conjugué de leur pochette en aluminium et les étiqueter comme il se doit. Jeter les pochettes.
- Retirer et jeter les capuchons des tubes de conjugué.
- Ajouter exactement 5 gouttes de réactif de contrôle positif au tube de conjugué étiqueté pour le contrôle positif. Ajouter les gouttes directement au centre du tube.
- A l'aide d'une des pipettes de transfert fournies avec le coffret, ajouter 200  $\mu$ L (2<sup>e</sup> repère à partir de l'extrémité de la pipette) de diluant pour échantillon/contrôle négatif au tube de conjugué étiqueté pour le contrôle négatif. Ajouter le diluant directement au centre du tube.
- Passer au vortex ou agiter par rotation le contenu des tubes pendant 10 secondes.
- Retirer 2 bandelettes réactives de leur pochette en aluminium et jeter les pochettes.
- Insérer l'extrémité étroite d'une bandelette réactive dans chaque tube de conjugué et bien appuyer sur le capuchon pour fermer chaque tube.
- Incuber les deux tubes entre 19 et 27 C pendant 20 minutes.
- Lire les résultats sur la bandelette réactive dans la minute qui suit. Ne pas lire les bandelettes au-delà de cette période. (REMARQUE: retirer la bandelette réactive du tube de conjugué s'il est difficile de lire les lignes de test ou de contrôle. Reboucher le tube de conjugué avec le support de la bandelette et jeter le tout une fois le test fini.)

#### INTERPRETATION DES RESULTATS



**Test négatif:** ligne ROSE-ROUGE à la position de contrôle. Aucune autre ligne n'est présente.

**Test positif:** ligne ROSE-ROUGE, quelque soit l'intensité de la couleur, aux positions de contrôle et de test *Streptococcus pneumoniae*. La couleur de la ligne de test peut être plus claire que celle de la ligne de contrôle. Les lignes de test peuvent être très visibles ou bien moins visibles.

##### Résultats de test non valides:

- Aucune ligne n'apparaît à la position désignée du contrôle. Le test est non valide, L'absence d'une ligne de contrôle indique une réalisation incorrecte du test ou une détérioration des réactifs.
- Une ligne ROSE-ROUGE apparaissant à la position test du dispositif après 21 minutes d'incubation ou une ligne d'une couleur autre que ROSE-ROUGE apparaît. Des résultats faussement positifs peuvent être obtenus si le test incube trop longtemps. Les bandes d'une couleur autre que ROSE-ROUGE peuvent indiquer une détérioration du réactif.

**S'il est difficile d'interpréter un résultat, refaire le test avec le même échantillon pour éliminer le potentiel d'erreur. Prélever un nouvel échantillon et tester de nouveau si l'échantillon original donne de façon répétée des résultats non lisibles.**

#### CONTROLE DE QUALITE

**Ce test doit être réalisé en fonction des exigences des réglementations locales et/ou nationales ou des directives des organismes d'accréditation.**

A chaque utilisation, examiner visuellement le contenu du coffret pour vérifier qu'il ne présente pas de signes évidents de contamination microbienne, de congélation ou de fuite. Ne pas utiliser de réactifs contaminés ou douteux.

#### Contrôles internes procéduraux: des contrôles internes procéduraux sont contenus dans la bandelette réactive et sont donc évalués à chaque test.

- Une bande ROSE-ROUGE qui apparaît au niveau de la ligne de contrôle sert de contrôle procédural. Elle indique que le test a été effectué correctement, que la migration s'est réalisée correctement et que les réactifs étaient actifs au moment de leur utilisation.
- Un fond clair autour des lignes de contrôle ou de test sert aussi de contrôle procédural. Des lignes de contrôle ou de test qui sont cachées par une couleur de fond importante peuvent rendre le test non valide; cela peut aussi indiquer une détérioration d'un réactif, l'utilisation d'un échantillon non approprié ou une mauvaise performance du test.

#### Les réactifs de contrôles externes doivent être testés selon les exigences du laboratoire ou celles des réglementations applicables locales et/ou nationales ou des organismes d'accréditation.

- Voir la section TESTS DE CONTROLE EXTERNE pour des explications concernant l'exécution de ces tests de contrôle.
- La réactivité de chaque lot et de chaque nouvel arrivage de TRU STREP PNEUMO doit être vérifiée lors de sa réception en utilisant les contrôles positifs et négatifs externes. Le nombre de tests supplémentaires à effectuer avec les contrôles externes est déterminé d'après les exigences des réglementations locales et/ou nationales ou des organismes d'accréditation.
- Les contrôles externes sont utilisés pour surveiller la réactivité des réactifs. Si les contrôles ne produisent pas les résultats attendus, cela peut signifier qu'un des réactifs ou des éléments n'est plus réactif au moment de son utilisation, que le test n'a pas été effectué correctement ou que les réactifs ou échantillons n'ont pas été ajoutés. Si les contrôles positif ou négatif échouent, ne pas rapporter les résultats de laboratoire au clinicien.
- Les résultats attendus pour les contrôles sont décrits dans la section INTERPRETATION DES RESULTATS.
- Ne pas utiliser le coffret si les tests de contrôle ne produisent pas les résultats corrects. **Si les réactions attendues ne sont pas observées, la première étape pour déterminer la cause de l'échec est de répéter les tests de contrôle. Contacter le Service Technique de Meridian Bioscience ou votre distributeur local pour assistance si les résultats de contrôle escomptés ne sont pas observés de façon répétée.**
- Les réactifs de contrôle positif et négatif fabriqués pour ce dosage sont préparés dans la matrice du diluant pour échantillon/contrôle négatif, ils ne simulent pas forcément les échantillons testés. Si des contrôles de composition identique aux échantillons testés sont préférés, l'utilisateur peut les préparer en diluant des échantillons positifs et négatifs connus dans le diluant pour échantillon/contrôle négatif selon la section PREPARATION DES ECHANTILLONS de cette notice.

## VALEURS ATENDUES

*Streptococcus pneumoniae* est la cause principale des pneumonies d'origine communautaire et des méningites bactériennes chez l'adulte au niveau mondial. On a dénombré quelque 20.843 cas confirmés de maladie pneumococcique invasive dans les 26 pays européens en 2011, soit environ 5,59 cas pour 100.000 habitants.<sup>2</sup>

## LIMITES DU TEST

- Le test est de nature qualitative et ne permet pas d'interprétation quantitative. Aucune interprétation basée sur l'intensité de la ligne de test positive ne doit être faite lors du rendu des résultats.
- Le test TRU STREP PNEUMO ne peut être utilisé comme le seul moyen de déterminer une infection par *Streptococcus pneumoniae*. Les résultats des tests doivent être interprétés en fonction des informations disponibles suite à l'évaluation clinique du patient et d'autres démarches diagnostiques.
- Une incubation trop longue des tests peut produire une augmentation de faux positifs. Réciproquement, des périodes d'incubation inférieures à celles définies dans cette notice peuvent entraîner une augmentation de faux négatifs. Il faut respecter les périodes d'incubation définies dans cette notice.
- Le test TRU STREP PNEUMO détecte la *Streptococcus pneumoniae* viable et non viable. L'apparence des tests positifs TRU STREP PNEUMO dépend de la charge antigénique de l'échantillon, par conséquent, un test TRU STREP PNEUMO positif peut ne pas toujours corrélérer avec les résultats de la culture bactérienne.
- Un résultat de test négatif n'exclut pas l'infection par *Streptococcus pneumoniae*, pas plus qu'il n'exclut d'autres infections respiratoires ou maladies invasives d'origine microbienne causées par *S. pneumoniae*. Un résultat positif n'exclut pas une co-infection par d'autres microbes.
- Le test TRU STREP PNEUMO est destiné à être utilisé avec des échantillons d'urine ou de LCR. L'utilisation de ce test avec d'autres échantillons n'est pas recommandée.
- Un résultat positif désigne la présence de l'antigène à *Streptococcus pneumoniae*. Cependant, les résultats de tous les tests doivent être revus dans leur contexte et en fonction des données cliniques. Les jeunes enfants sont connus pour être des porteurs asymptomatiques de *S. pneumoniae* qui peuvent produire de l'antigène urinaire.<sup>6</sup>
- Le test TRU STREP PNEUMO n'est pas destiné pour le suivi thérapeutique.
- Les performances du test TRU STREP PNEUMO ont été établies par détermination des résultats de façon visuelle uniquement.
- Le test TRU STREP PNEUMO est réactif avec *Streptococcus mitis*. *S. mitis* est une espèce commensale normale de la bouche humaine, qui est connue pour causer des infections opportunistes rares, comme l'endocardite infectieuse, la bactériémie et la septicémie, principalement chez les patients immunodéprimés.
- TRU STREP PNEUMO n'a pas été validé pour une utilisation avec des échantillons d'urine bouillis ou concentrés.

## PERFORMANCES DU TEST

Les caractéristiques de performance pour le test TRU STREP PNEUMO ont été établies en 2014 par le fabricant à l'aide d'échantillons cliniques d'urine rétrospectifs provenant de deux régions géographiques distinctes aux Etats-Unis et d'échantillons de liquide céphalorachidien (LCR) artificiellement positifs.

Un total de cent-dix (110) échantillons d'urine, des restes anonymisés rétrospectifs congelés, ont été évalués. Quatre-vingt-dix (90) échantillons ont été prélevés sur des patients symptomatiques puis congelés, et vingt (20) échantillons ont été prélevés prospectivement sur des donneurs sains puis congelés. Il n'y a eu aucune exclusion en raison de l'âge ou du sexe du patient, ni aucune collecte d'informations démographiques. Aucune différence n'est attendue dans les résultats du test en raison de l'âge ou du sexe du patient. Le tableau 1 compare les résultats du test TRU STREP PNEUMO au test comparateur pour tous les échantillons d'urine.

**Tableau 1. Pourcentage de concordance entre TRU STREP PNEUMO et le test comparateur pour les échantillons d'urine**

Test comparateur	TRU STREP PNEUMO		
	Positif	Négatif	Total
Positif	39	1	40
Négatif	1	69	70
Total	40	70	110
			<b>95% CI</b>
Concordance positive	39/40	97,5%	87,1 – 99,6%
Concordance négative	69/70	98,6%	92,3 – 99,7%
Corrélation globale	108/110	98,2%	93,6 – 99,5%
TRU Taux de résultats non valides	0/110	0,0%	0,0 – 3,4%
Test comparateur Taux de résultats non valides *	3/110	2,7%	0,9 – 7,7%

\*REMARQUE : Trois résultats non valides ont été produits par le test comparateur pour un taux initial de non valides de 2,7 %. Les échantillons non valides ont été répétés et ont produit des résultats acceptables permettant de déterminer s'ils étaient positifs ou négatifs.

L'efficacité du test TRU STREP PNEUMO avec des échantillons de LCR a été établie à l'aide d'échantillons de LCR congelés rétrospectifs provenant de patients présentant des symptômes de méningite ou sinon de patients sur lesquels une ponction lombaire était indiquée. Il n'y a eu aucune exclusion en raison de l'âge ou du sexe du patient ni aucune collecte d'informations démographiques. Aucune différence n'est attendue au niveau des résultats de test en raison de l'âge ou du sexe du patient. Cinquante (50) échantillons ont été recueillis et confirmés négatifs pour *Streptococcus pneumoniae* par la méthode du comparateur. Par conséquent, cinquante (50) échantillons confirmés négatifs ont été utilisés pour la fabrication d'échantillons artificiellement positifs à l'aide d'une souche de *S. pneumoniae* ATCC 6301 enrichie à 2 fois la limite de détection (LoD), 10X LoD et 100X LoD. Cent (100) échantillons de LCR au total ont été évalués avec le test TRU STREP PNEUMO à l'aveugle. Le tableau 2 compare les performances du test TRU STREP PNEUMO au test comparateur pour des échantillons de LCR.

**Tableau 2. Pourcentage de concordance entre TRU STREP PNEUMO et le test comparateur pour des échantillons de LCR**

Test comparateur	TRU STREP PNEUMO		
	Positif	Négatif	Total
Positif	50	0	50
Négatif	0	50	50
Total	50	50	100
			<b>95% CI</b>
Concordance positive	50/50	100,0%	92,9 – 100,0%
Concordance négative	50/50	100,0%	92,9 – 100,0%
Corrélation globale	100/100	100,0%	96,3 – 100,0%
TRU Taux de résultats non valides	0/100	0,0%	0,0 – 3,7%
Test comparateur Taux de résultats non valides	0/100	0,0%	0,0 – 3,7%

## REPRODUCTIBILITE DU TEST

La précision du test, la variabilité intra-essai et la variabilité inter-essai ont été évaluées avec un panel de référence préparé à partir d'échantillons d'urine et de LCR négatifs auxquels on a ajouté du *S. pneumoniae*. Le panel pour l'étude de reproductibilité était constitué d'échantillons d'urine et de LCR modérément positifs (n=3), faiblement positifs (n=3), fortement négatifs (n=3), et négatifs (n=1). Chaque échantillon a été évalué par différents opérateurs le même jour pendant cinq jours et par trois laboratoires différents. Trois lots de TRU STREP PNEUMO ont été utilisés dans cette étude. Les contrôles positifs et négatifs furent testés chaque jour de test. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Type d'échantillon	Centre 1		Centre 2		Centre 3		Total	
Urine	Concordance en pourcentage		Concordance en pourcentage		Concordance en pourcentage		Concordance en pourcentage	
Modérément positif	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Faiblement positif	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Fortement négatif	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Négatif	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
LCR								
Modérément positif	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Faiblement positif	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Fortement négatif	30/30	100,0%	30/30	100,0%	28/30	93,3%	88/90	97,8%
Négatif	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
Contrôle négatif	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
Contrôle positif	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%

## REACTIONS CROISEES

Des études de réactivité croisée ont été effectuées avec des échantillons d'urine et de LCR positifs et négatifs, dans lesquels ont été inoculés des bactéries ou des champignons à 10<sup>8</sup> CFU/mL ou des virus à des valeurs égales ou supérieures à 10<sup>5</sup> DICT<sub>50</sub>/mL.

Aucun des organismes suivants, présents dans les urines, n'a réagi avec le dosage TRU STREP PNEUMO:

*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Citrobacter freundii*, *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium genitalium*, *Escherichia coli* (6 souches), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbruekii*, *Lactobacillus jensenii*, *Legionella pneumophila*, *Micrococcus luteus*, *Moraxella osloensis*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* (Groupes B, C, D et E), *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* (2 souches), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (Groupe B), *Streptococcus anginosus* (Groupes C, F, G), *Streptococcus bovis* (Groupe D), *Streptococcus equinus* (Groupe D), *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis* (Groupe C), *Streptococcus intermedius* (Groupes C, F, G), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (Groupe A), *Streptococcus sanguinis* (groupe Viridans).

Aucun des organismes suivants dans le LCR n'a réagi avec TRU STREP PNEUMO:  
*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Cryptococcus neoformans*, *Escherichia coli* (2 souches), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis* (sérotypes A, B, C, W135, Y), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (Groupe B), *Streptococcus anginosus* (Groupes C, F, G), *Streptococcus bovis* (Groupe D), *Streptococcus equinus* (Groupe D), *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis* (Groupe C), *Streptococcus intermedius* (Groupes C, F, G), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (Groupe A), *Streptococcus sanguinis* (groupe Viridans), *Coxsackievirus* (type B4), *Herpes simplex virus* (type 1), *Herpes simplex virus* (type 2).

*Streptococcus mitis* a été testé à  $1,2 \times 10^8$  CFU/mL dans l'urine et dans le LCR et s'est avéré réactif avec le test TRU STREP PNEUMO.

#### SPECIFICITE DU TEST

Il existe 93 sérotypes connus de *Streptococcus pneumoniae*; pas moins de 30 sérotypes différents sont couramment associés à la maladie au niveau mondial. Vingt sérotypes associés à la maladie pneumococcique invasive ont été testés et ont produit des résultats positifs à la limite de détection pour l'urine ( $3,4 \times 10^4$  CFU/mL) et le LCR ( $6,7 \times 10^4$  CFU/mL) avec le test TRU STREP PNEUMO. Les sérotypes suivants ont été évalués: 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 14, 15B, 16F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23A, 23F, 33F.

#### SENSIBILITE ANALYTIQUE

La sensibilité analytique du test TRU STREP PNEUMO est évaluée à l'aide d'une souche de *Streptococcus pneumoniae* ATCC 6301 (Sérotipe 1) dans deux matrices d'échantillon, urine et LCR. Les sensibilités analytiques sont répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Souche	Type d'échantillon	Limite de détection
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301	Urine	$3,4 \times 10^4$ CFU/mL
	LCR	$6,7 \times 10^4$ CFU/mL

#### TESTS POUR LES SUBSTANCES INTERFERENTES

Les substances suivantes, aux concentrations solvant/diluant saturées spécifiées dans l'urine et le LCR, n'interfèrent pas avec les résultats de test dans les concentrations finales listées:

acide acétylsalicylique (4,0 mg/mL), amphotéricine B (0,22 mg/mL), érythromycine (0,067 mg/mL), prednisone (0,22 mg/mL), rifampicine (0,09 mg/mL).

Les substances biologiques suivantes, aux concentrations spécifiées dans l'urine et le LCR, n'interfèrent pas avec les résultats des tests dans les concentrations finales listées: bilirubine (non conjuguée, 0,1 mg/mL), glucose (20 mg/mL), hémoglobine (64 mg/mL), protéines (30 mg/mL), globules blancs ( $5,84 \times 10^4$  globules/mL).

Les substances biologiques suivantes, aux concentrations spécifiées, dans l'urine, n'influencent pas les résultats de test dans la concentration finale listée: urée (20 mg/mL).

## ESPAÑOL



### Inmunoensayo rápido para la detección de *Streptococcus pneumoniae* en muestras humanas de orina y líquido cefalorraquídeo

REF 752330

IVD Dispositivo médico para diagnóstico in vitro

#### USO INDICADO

TRU STREP PNEUMO es un inmunoensayo rápido in vitro de flujo lateral para la detección cualitativa de *Streptococcus pneumoniae* en muestras humanas de orina o líquido cefalorraquídeo (LCR). La prueba se realiza directamente en muestras de orina o de LCR de pacientes en quienes se sospecha una infección por *Streptococcus pneumoniae*.

Los resultados de la prueba deben usarse como ayuda para diagnosticar la infección por *Streptococcus pneumoniae*. Los resultados de la prueba deben usarse conjuntamente con la información obtenida a partir de la evaluación clínica del paciente y de otros procedimientos diagnósticos.

TRU STREP PNEUMO es para uso en laboratorios de hospital, de referencia o estatales. El dispositivo no es para uso en punto-de-cuido.

#### RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

*Streptococcus pneumoniae* es la principal causa de neumonía extrahospitalaria (NEH) en el mundo y es responsable de aproximadamente el 30-50 % de los casos de NEH en adultos que requieren hospitalización en los EE. UU. y en Europa.<sup>1</sup> *S. pneumoniae* causa también otitis media aguda y una amplia gama de enfermedades neumocócicas invasivas (ENI), como bacteriemia y meningitis. El ECDC estima que la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en 26 países de la UE/EEE es de aproximadamente 5,59 casos por cada 100.000 personas; la mayoría de estos casos se registran en lactantes de menos de 1 año y en adultos de 65 años en adelante.<sup>2</sup> *S. pneumoniae* es la causa más común de meningitis bacteriana en adultos.<sup>3</sup> La meningitis neumocócica está asociada a una tasa de mortalidad de entre un 10 % y un 30 % y a un mayor riesgo tanto de muerte como de incapacidad permanente en comparación con otras etiologías bacterianas de la meningitis.<sup>3</sup>

Los niños pequeños son portadores asintomáticos conocidos de *S. pneumoniae*, incluyendo los serotipos asociados con ENI.<sup>4</sup> Aunque las vacunas han reducido significativamente la infección y la transmisión de ENI, las vacunas actuales son solo eficaces frente a un número limitado de serotipos infecciosos conocidos, y aumenta continuamente la aparición de serotipos para los que no existe vacuna.<sup>2</sup> Además, los tratamientos provisionales previos a los resultados del antibiograma y la exposición a los antibióticos han contribuido a la aparición de serotipos multiresistentes que continúan dificultando el tratamiento de la infección por *S. pneumoniae*.<sup>2</sup> La ENI y la neumonía asociadas con *S. pneumoniae* no pueden ser directamente diferenciadas de las causadas por otros microorganismos, por lo que los médicos dependen de las pruebas diagnósticas para determinar el agente causante. Las actuales pruebas analíticas de referencia son el cultivo de sangre o de esputo. Aunque los cultivos tienen una alta especificidad, tienen sin embargo una baja sensibilidad: la sensibilidad notificada es inferior al 30 % y al 57 % para los cultivos de sangre y esputo, respectivamente.<sup>5</sup> Los cultivos requieren además habitualmente al menos 24 horas, lo que podría retrasar el tratamiento antibiótico adecuado, cuya importancia es fundamental para disminuir la elevada morbilidad asociada con las infecciones neumocócicas invasivas.<sup>5</sup>

Las pruebas de antígenos en orina y LCR proporcionan resultados rápidos con un alto rendimiento para indicar el tratamiento de antibiótico adecuado.

#### PRINCIPIOS BIOLÓGICOS

TRU STREP PNEUMO es un inmunoensayo de captura de un solo uso para detectar *Streptococcus pneumoniae* en muestras humanas de orina y LCR. La prueba consiste de un Tubo con Conjugado, una Tira de prueba y un Diluyente de Muestra / Control Negativo. El tubo de conjugado contiene una perla liofilizada de anticuerpo monoclonal contra *Streptococcus pneumoniae* marcado con oro coloidal. La Tira de Prueba contiene una membrana de nitrocelulosa con anticuerpos secos de captura localizados en una línea que se ha llamado línea de test (Test Line) para *S. pneumoniae*. El soporte de la tira de prueba tapa el Tubo con Conjugado durante la prueba y luego cuando éste se desecha, con el objeto de disminuir la exposición a microorganismos potencialmente patógenos.

La perla con el conjugado se hidrata primero en el Tubo con Conjugado con el Diluyente para Muestras / Control Negativo. Luego se añade la muestra del paciente, se mezcla el contenido y se añade la Tira de Prueba. Si hay antígenos de *Streptococcus pneumoniae* presentes, éstos se unen al conjugado de anticuerpo coloidal y oro. Cuando la muestra migra ascendiendo por la Tira de Prueba hacia la línea de prueba Test Line, el complejo antígeno-conjugado es ligado por el anticuerpo de captura y se genera una línea de color rosado a rojo. Cuando no hay antígeno presente, no se forman complejos y no aparecerá ninguna línea rosada a rojo en el lugar de la línea de prueba Test Line. Una línea que sirve de control interno ayuda a determinar si la prueba se realizó correctamente, si los reactivos del equipo de pruebas (kit) están funcionando de manera correcta y si hubo flujo adecuado por la Tira de Prueba durante la prueba. Una línea de color rosado a rojo en la posición Control de la tira de prueba deberá estar presente cada vez que se analiza una muestra o un control. Si no se ve una línea de control de color rosado a rojo la prueba se considera inválida.

#### REACTIVOS/MATERIALES PROPORCIONADOS

El número máximo de pruebas que se puede obtener con este equipo está indicado en el exterior de la caja.

- Tira de prueba:** Una tira de prueba adherida a un soporte plástico que viene dentro de una bolsa metálica con desecante. La tira de prueba contiene el anticuerpo de captura anti-*Streptococcus pneumoniae* necesario para la línea de prueba. El soporte se usa para taponar el Tubo con Conjugado. El marco del soporte para la tira indica el lugar donde deben aparecer las líneas de Test y de control. Almacene la bolsa entre 2 y 27 C cuando no la esté usando. No use el dispositivo si el indicador del desecante (la línea en el medio del desecante) cambia de color azul a rosado.
- Tubo con Conjugado:** Un tubo plástico con tapón que contiene una perla de conjugado. El tubo viene dentro de una bolsa metálica con desecante. El conjugado consiste de un anticuerpo de detección anti-*Streptococcus pneumoniae* conjugado con oro. Almacene la bolsa entre 2 y 27 C cuando no la esté usando. No la almacene en el congelador. No remueva el tapón sino justo antes de usarlo.
- Diluyente de Muestra / Control Negativo:** Una solución proteica tamponada provista en un vial de plástico. Se han añadido como conservantes azida sódica (0,094 %) y gentamicina (0,032 %). Listo para usar. Almacene de 2 y 27 C cuando no se esté usando.
- Control Positivo:** Antígeno inactivado de *Streptococcus pneumoniae* en un diluyente tamponado que contiene azida de sodio al 0,094% como agente conservante. El reactivo se suministra listo para usar. Almacene de 2 y 27 C cuando no se esté usando.

5. **Pipetas de transferencia plásticas** (con marcas de volumen para 100, 200 y 300  $\mu\text{L}$ ).

#### MATERIALES NO PROPORCIONADOS

1. Guantes de látex desechables
2. Vórtex (opcional)
3. Cronómetro de intervalos
4. Lápiz marcador
5. Opcional: Agente conservante para orina que contenga ácido bórico tal como el de BD Vacutainer® C&S Preservative Plus Urine Tube.

#### PRECAUCIONES

1. Todos los reactivos son sólo para uso diagnóstico in vitro.
2. NO intercambie Las Tiras de Prueba, los Tubos con Conjugado y el Control Positivo con diferentes lotes de equipo. El Diluyente de Muestra/Control Negativo puede ser intercambiado con otros lotes de equipo siempre y cuando los reactivos estén dentro de su fecha de caducidad. No use ningún reactivo pasado la fecha de caducidad indicada.
3. No use componentes que no tienen etiqueta, número de lote o fecha de caducidad.
4. No use ningún reactivo si éste está decolorado o turbio. La decoloración o turbidez pueden ser una señal de contaminación microbiana.
5. Permita que los reactivos alcancen una temperatura entre 19-27 C antes de usarlos.
6. Los errores de dilución pueden afectar el rendimiento de la prueba.
7. Todos los reactivos deben mezclarse suavemente antes de usarse.
8. Con el objeto de asegurar consistencia en el tamaño y administración de la gota, el vial del reactivo de Control positivo debe mantenerse en posición vertical al dispensar las gotas.
9. Las pipetas de transferencia proporcionadas con el equipo deben usarse en la preparación y transferencia de la muestra. Usa una por cada muestra que va a analizar.
10. Debe evitarse cualquier desviación ya sea un aumento o disminución en los tiempos de incubación señalados, puesto que esto puede afectar la sensibilidad y especificidad de la prueba.
11. Las Tiras de Prueba y los Tubos con Conjugado vienen empacados en bolsas metálicas que eliminan la humedad durante el almacenamiento. Revise cada bolsa metálica antes de usarla. No utilice Tiras de Prueba o Tubos con Conjugado que estén en bolsas con agujeros o que estén en bolsas que no hayan sido selladas por completo. No use la Tira de Prueba si el indicador del desecante ha cambiado de color azul a color rosado. El cambio en el color del desecante es un indicador que muestra que el Dispositivo de Prueba ha sido expuesto a la humedad. Pueden ocurrir reacciones negativas falsas si las Tiras de prueba o los Tubos con Conjugado se exponen a la humedad.
12. Todas las muestras deben mezclarse minuciosamente antes de realizar la prueba, con el objeto de asegurar la obtención de una muestra representativa antes de pipetearla.
13. El Diluyente para Muestras / Control Negativo debe añadirse al Tubo con Conjugado en un plazo máximo de un minuto después de quitarle la tapa al tubo.

#### ADVERTENCIA

1. Las muestras de los pacientes pueden contener agentes infecciosos y deben manejarse y desecharse como material biológico potencialmente nocivo.
2. Deseche todos los materiales usados en la prueba en un recipiente apropiado para ello. Trate el material de desecho como si éste fuera potencialmente nocivo.
3. El Control positivo contiene antígeno inactivado de *Streptococcus pneumoniae* pero debe manejarse como si fuera potencialmente material infeccioso.

#### DECLARACIONES DE RIESGO Y PRECAUCIÓN

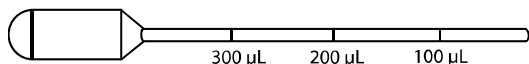
No se conoce ningún riesgo asociado con este producto.

#### VIDA UTIL Y ALMACENAMIENTO

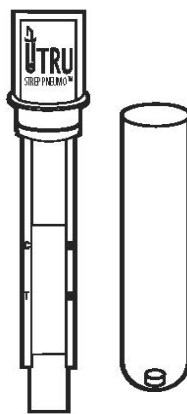
La fecha de caducidad se indica en la etiqueta del kit. Almacene los componentes del kit a la temperatura indicada en la etiqueta.

#### NOTAS PARA EL PROCEDIMIENTO

Abajo se muestra un diagrama de la pipeta de transferencia TRU STREP PNEUMO.



Abajo se muestra un diagrama de la Tira de Prueba y el Tubo con Conjugado de la prueba TRU STREP PNEUMO.



#### RECOLECCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

**Muestras de orina humana no conservada:** Las muestras deben recibirse en un recipiente hermético para su transporte y almacenarse de 2-8 C hasta antes de ser analizadas. Las muestras deben evaluarse lo antes posible, aunque pueden conservarse hasta siete días a una temperatura de 2-8 C. Las muestras que no van a ser evaluadas en un plazo de siete días deben congelarse inmediatamente tras su recepción y almacenarse a  $\leq -20$  C durante un máximo de 30 días hasta que sean evaluadas. Las muestras pueden congelarse y descongelarse una sola vez tras su conservación a  $\leq -20$  C antes de ser evaluadas.

**Muestras de orina humana conservadas con ácido bórico:** Las muestras deben recibirse dentro de un tubo hermético para orina que contenga ácido bórico y almacenarse entre 2-8 C hasta antes de ser analizadas. Las muestras deben evaluarse lo antes posible, aunque pueden conservarse hasta siete días a una temperatura de 2-8 C. Las muestras que no van a ser evaluadas en un plazo de siete días deben congelarse inmediatamente tras su recepción y almacenarse a  $\leq -20$  C durante un máximo de 30 días hasta que sean evaluadas. Las muestras pueden congelarse y descongelarse una sola vez tras su conservación a  $\leq -20$  C antes de ser evaluadas.

**Muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) humano:** Las muestras deben evaluarse lo antes posible, aunque pueden conservarse hasta siete días a una temperatura de 2-8 C. Las muestras que no van a ser evaluadas en un plazo de siete días deben congelarse inmediatamente tras su recepción y almacenarse a  $\leq -20$  C durante un máximo de 30 días hasta que sean evaluadas. Las muestras pueden congelarse y descongelarse una sola vez tras su conservación a  $\leq -20$  C antes de ser evaluadas. **NOTA: Las muestras que se van a utilizar para cultivo deben cultivarse antes, o la muestra de LCR debe dividirse, ya que los materiales de la prueba TRU STREP PNEUMO no son estériles.**

#### PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Mezcle la orina antes de pipetearla. Permita que tanto las muestras como los reactivos alcancen una temperatura de 19-27 C antes de realizar la prueba.

1. **Muestras de orina humana, sin conservante y con conservante, y muestras de LCR:**
  - a. Retire un Tubo con Conjugado de su bolsa metálica correspondiente y deseche la bolsa. Marque el tubo con el nombre del paciente.
  - b. Qúitele la tapa al Tubo con Conjugado y deséchela.
  - c. Usando una de las pipetas de transferencia provistas con el equipo, añada inmediatamente 100  $\mu\text{L}$  (hasta la primera marca desde la punta de la pipeta) de Diluyente para Muestras / Control negativo al Tubo con Conjugado. Dispense directamente en el centro del tubo. Mezcle con un agitador mecánico (vórtex) o rotando el Tubo con Conjugado en forma circular durante 10 segundos.\*
  - d. Mezcle la muestra del paciente con atención y detenimiento. Use una de las pipetas de transferencia suministradas con el equipo de prueba para mezclar la muestra suave pero concienzudamente aplastando la parte superior (pera) de la pipeta 3 veces. De otro modo, mezcle durante por lo menos 10 segundos con un agitador (vórtex) mecánico.
  - e. Usando la misma pipeta, aspire 100  $\mu\text{L}$  de muestra (hasta la primera marca desde la punta de la pipeta) y añádala al Tubo con Conjugado.
  - f. Usando la misma pipeta, mezcle la muestra y el conjugado concienzuda pero suavemente oprimiendo la pera de la pipeta 3 veces. De otro modo, mezcle durante por lo menos 10 segundos con un agitador (vórtex) mecánico. Deseche la pipeta.

**\*NOTA: Los errores de dilución pueden afectar el desempeño de la prueba. El no añadir una cantidad suficiente de muestra al Diluyente para Muestra / Control Negativo puede ocasionar resultados negativos falsos. El no añadir la cantidad completa de Diluyente para Muestras / Control Negativo puede ocasionar resultados positivos falsos. Si se añade muestra en exceso puede obtenerse un resultado inválido debido a la inhibición del flujo apropiado de la muestra.**

#### PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

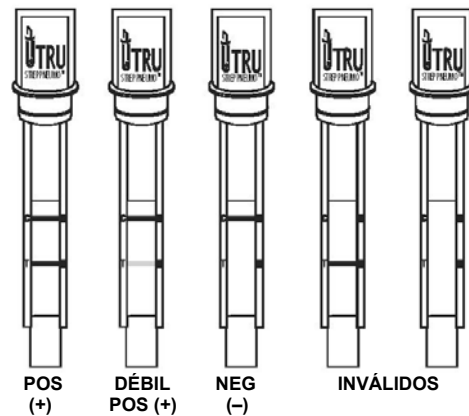
1. Retire la Tira de Prueba de la bolsa metálica en que viene y deseche la bolsa. Mire muy bien la Tira de prueba. No use la Tira de Prueba si presenta una línea verde.
2. Inserte el extremo angosto de la Tira de Prueba dentro del Tubo con Conjugado y presione firmemente el tapón para cerrar el tubo.
3. Incube en posición vertical durante 20 minutos a una temperatura de 19-27 C.

- Lea los resultados sobre la tira de prueba dentro de un plazo de 1 minuto. No interprete los resultados pasado este tiempo. (NOTA: Retire la Tira de Prueba del Tubo con Conjugado si las líneas de test o de control son difíciles de leer. Vuelva a taponar el Tubo con Conjugado con el soporte de la Tira de Prueba y deséchelo cuando haya concluido la prueba.)

#### PRUEBAS DE CONTROL EXTERNO

- Permita que todos los componentes de la prueba, los reactivos y las muestras alcancen la temperatura ambiente (19-27 C) antes de realizar la prueba.
- Use 1 Tubo con Conjugado y 1 Tira de Prueba para evaluar el Control positivo y 1 Tubo con Conjugado y 1 Tira de Prueba para evaluar el Control negativo / Diluyente para Muestras.
- Saque los Tubos con Conjugado de las bolsas metálicas en que vienen y márquelos apropiadamente. Deseche las bolsas metálicas.
- Quítele las tapas a los Tubos con Conjugado y deséchelas.
- Añada exactamente 5 gotas del reactivo de Control positivo al Tubo con Conjugado que está marcado para el Control positivo. Las gotas deben dispensarse directamente en el centro del tubo.
- Usando una de las pipetas de transferencia suministradas con el equipo de prueba, añada 200 µL (hasta la segunda marca desde la punta de la pipeta) de Diluyente para Muestra / Control Negativo al Tubo con Conjugado marcado para el Control negativo. Añada directamente al centro del tubo.
- Mezcle con un agitador mecánico (vórtex) o rotando los tubos en forma circular durante 10 segundos.
- Retire las dos Tiras de Prueba de las bolsas metálicas en que vienen y deseche las bolsas.
- Inserte el extremo angosto de una Tira de Prueba dentro de cada Tubo con Conjugado y presione firmemente el tapón hacia abajo para cerrar cada tubo.
- Incuba ambos tubos durante 20 minutos a una temperatura entre 19 y 27 C.
- Lea los resultados sobre la tira de prueba dentro de un plazo de 1 minuto. No interprete los resultados pasado este tiempo. (NOTA: Retire la Tira de Prueba del Tubo con Conjugado si las líneas de test o de control no se pueden leer con facilidad. Vuelva a taponar el Tubo con Conjugado con el soporte de la Tira de Prueba y deséchelo cuando haya concluido la prueba.)

#### INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS



**Prueba Negativa:** Una banda de color Rosado a Rojo en la posición de Línea de Control. Ninguna otra banda está presente.

**Prueba positiva:** Una línea de color Rosado a Rojo de cualquier intensidad de color en las posiciones de Control y línea de test (Test Line) para *Streptococcus pneumoniae*. El color de la línea de Test puede ser más pálido que el de la línea de Control. Las líneas de Test pueden verse muy bien o con menos intensidad.

#### Resultados inválidos de la prueba:

- No hay banda en la posición designada para la línea de Control. La prueba es inválida puesto que la ausencia de una banda de control indica que el procedimiento de la prueba no se realizó correctamente o que ocurrió deterioro de los reactivos.
- Una banda de color Rosado a Rojo que aparece en la línea de Test después de 21 minutos de incubación, o una banda de cualquier color que no sea de Rosado a Rojo. Pueden ocurrir resultados positivos falsos si las pruebas se incuban por demasiado tiempo. Las bandas de otros colores que no sean Rosado a Rojo pueden indicar el deterioro de los reactivos.

**Si cualquier resultado es difícil de interpretar, la prueba debe repetirse con la misma muestra para eliminar el potencial de error. Obtenga una nueva muestra y vuelva a hacer la prueba cuando la muestra original produce repetidamente resultados que no se pueden leer.**

#### CONTROL DE CALIDAD

**Este ensayo debe ser realizado siguiendo las regulaciones de acreditación locales, estatales o federales.**

En el momento en que van a usarse los componentes de cada equipo de prueba (kit), deben examinarse a simple vista para determinar la presencia de señales obvias de contaminación microbiana, congelamiento o derrame. No use reactivos contaminados o que se sospeche que lo están.

#### **Controles internos del procedimiento: Los controles internos del procedimiento están incorporados en la Tira de Prueba y por lo tanto son evaluados con cada prueba.**

- Una banda de color Rosada a Roja que aparece en la línea de Control sirve como control del procedimiento e indica que la prueba se realizó correctamente, que ésta fluyó adecuadamente y que los reactivos de la prueba estaban activos en el momento en que se usaron.
- Un fondo incoloro alrededor de las líneas de Control o de Test también sirven como control del procedimiento. Las líneas de Test o de Control que se ven oscurcidas por un fondo turbio pueden invalidar la prueba y ser indicativas del deterioro de los reactivos, del uso de una muestra inadecuada o de un funcionamiento inadecuado de la prueba.

#### **Los reactivos de control externos deben analizarse de acuerdo con los requisitos del laboratorio, o de aquellas agencias locales, estatales o de acreditación que sean aplicables.**

- Véase la sección PRUEBAS DE CONTROL EXTERNO para obtener instrucciones sobre cómo realizar estas pruebas de control.
- La reactividad de cada lote nuevo y de cada envío nuevo de TRU STREP PNEUMO debe verificarse al ser recibidos usando reactivos de Control externo, tanto positivo como negativo. El número de pruebas adicionales que se realizan con los controles externos será determinado por los requisitos de las reglamentaciones locales, estatales o nacionales o de las agencias de acreditación.
- Los controles externos se usan para monitorizar la reactividad de los reactivos. Cuando los controles no generan los resultados esperados esto puede significar que uno de los reactivos o componentes ha perdido su reactividad al momento de usarse, que la prueba no se realizó correctamente o que los reactivos o muestras no fueron añadidos. Si los Controles externos positivo o negativo fallan, no reporte los resultados al médico.
- Los resultados que se espera ver con los Controles están descritos en la sección INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.
- El equipo de prueba no debe usarse si las pruebas de control no producen los resultados correctos. **Si los resultados esperados para el control no son observados, repita la prueba de control como primer paso para determinar la causa de la faya. Si se repite la faya luego de repetir el control contacte el Departamento de Servicios Técnicos de Meridian al 1-800-343-3858 (USA) o su distribuidor local.**
- Los reactivos de Control positivo y Control negativo que se fabrican para este ensayo se preparan usando como matriz el Diluyente para Muestras / Control negativo que probablemente no imita las muestras utilizadas en la prueba. Si se prefieren materiales de control cuya composición sea idéntica a la de las muestras a ser analizadas, el usuario los puede preparar diluyendo muestras con un resultado positivo y negativo conocidos en Diluyente para Muestras / Control negativo de acuerdo con la descripción hecha en la sección de PREPARACIÓN DE LA MUESTRA de este inserto.

#### VALORES ESPERADOS

*Streptococcus pneumoniae* es la principal causa de neumonía extrahospitalaria y de meningitis bacteriana en adultos en todo el mundo. Se registraron aproximadamente 20.843 casos confirmados de enfermedad neumocócica invasiva en 26 países europeos en 2011; aproximadamente 5,59 casos por cada 100.000 personas.<sup>2</sup>

#### LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- La prueba es cualitativa y no debe hacerse ninguna interpretación cuantitativa con respecto a la intensidad de la línea de Test positiva al reportar el resultado.
- La prueba TRU STREP PNEUMO no puede usarse como único recurso para determinar una infección por *Streptococcus pneumoniae*. Los resultados de la prueba deben usarse en conjunto con la información disponible a partir de la evaluación clínica del paciente y de otros procedimientos diagnósticos.
- La incubación de la prueba por más tiempo del requerido puede causar resultados positivos falsos. Por el contrario, los períodos de incubación por menos tiempo del que se indica en este inserto pueden causar resultados negativos falsos. Cifñase a los tiempos de incubación que se indican en este inserto.
- La prueba TRU STREP PNEUMO detecta *Streptococcus pneumoniae* tanto viable como no viable. La aparición de resultados positivos en la prueba TRU STREP PNEUMO depende de la carga antigénica presente en la muestra; por lo tanto, una prueba TRU STREP PNEUMO positiva puede no siempre tener correlación con los resultados del cultivo bacteriano.
- Un resultado negativo en la prueba no excluye la infección por *Streptococcus pneumoniae* ni descarta otras infecciones respiratorias de origen microbiano, ni una enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae*. Un resultado positivo en la prueba no excluye la posibilidad de una coinfección con otros microbios.
- El ensayo TRU STREP PNEUMO ha sido diseñado para ser utilizado con muestras de orina o LCR. No se recomienda el uso de este ensayo con otro tipo de muestras.
- Un resultado positivo indica la presencia de antígenos para *Streptococcus pneumoniae*, pero, todos los resultados deben ser revisados por el médico en relación al cuadro clínico. Los niños pequeños son portadores asintomáticos conocidos de *S. pneumoniae*, que puede producir antígeno urinario.<sup>6</sup>
- El uso de la prueba TRU STREP PNEUMO no es para el monitoreo de terapia.
- La ejecución de la prueba de TRU STREP PNEUMO ha sido solamente establecida para determinación por lectura manual y/o visual.
- El ensayo TRU STREP PNEUMO es reactivo con *Streptococcus mitis*. *S. mitis* es una especie comensal normal presente en la boca de los seres humanos que se sabe ocasiona raras infecciones oportunistas, como endocarditis infecciosa, bacteriemia y septicemia, principalmente en pacientes inmunocomprometidos.
- TRU STREP PNEUMO no ha sido validado para ser utilizado con muestras de orina hervida o concentrada.

## CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

Las características de rendimiento del ensayo TRU STREP PNEUMO fueron establecidas en 2014 por el fabricante utilizando muestras clínicas retrospectivas de orina de dos regiones geográficamente diferentes de los Estados Unidos y muestras artificiales positivas de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Se evaluaron un total de ciento diez (110) muestras retrospectivas de orina, muestras sobrantes congeladas anonimizadas. Se recogieron noventa (90) muestras de pacientes sintomáticos y se congelaron, y se recogieron prospectivamente veinte (20) muestras de donantes por lo demás normales y se congelaron. No hubo exclusiones de pacientes por edad o sexo y no se recogió información demográfica. No se esperan diferencias en el rendimiento del ensayo debido a la edad o el sexo de los pacientes. La tabla 1 compara el rendimiento del ensayo TRU STREP PNEUMO para todas las muestras de orina con el del ensayo de comparación.

**Tabla 1. Porcentaje de concordancia de TRU STREP PNEUMO con el ensayo de comparación para las muestras de orina**

Ensayo de comparación	TRU STREP PNEUMO		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	39	1	40
Negativo	1	69	70
Total	40	70	110
			<b>95% CI</b>
Concordancia Positiva	39/40	97,5%	87,1 – 99,6%
Concordancia Negativa	69/70	98,6%	92,3 – 99,7%
Concordancia En General	108/110	98,2%	93,6 – 99,5%
TRU Tasa de resultados no válidos	0/110	0,0%	0,0 – 3,4%
Ensayo de comparación Tasa de resultados no válidos *	3/110	2,7%	0,9 – 7,7%

\*NOTA: El ensayo de comparación produjo tres resultados no válidos, lo que se tradujo en una tasa inicial de invalidez del 2,7 %. Las muestras no válidas se repitieron y produjeron resultados aceptables para su evaluación.

El rendimiento del ensayo TRU STREP PNEUMO con las muestras de LCR se estableció utilizando muestras congeladas retrospectivas de LCR de pacientes con síntomas de meningitis, o de pacientes en los que estaba indicada por otro motivo una punción lumbar. No hubo exclusiones de pacientes por edad o sexo y no se recogió información demográfica. No se esperan diferencias en el rendimiento del ensayo debido a la edad o el sexo de los pacientes. Se recogieron cincuenta (50) muestras y se confirmaron como negativas para *Streptococcus pneumoniae* mediante el método de comparación. Luego, las cincuenta (50) muestras negativas confirmadas se manipularon como muestras positivas artificiales utilizando la cepa ATCC 6301 de *S. pneumoniae* enriquecida hasta 2 veces el límite de detección (LdD), 10 veces el LdD y 100 veces el LdD. Un total de 100 muestras de LCR fueron evaluadas con el ensayo TRU STREP PNEUMO en un panel con enmascaramiento. La tabla 2 compara el rendimiento del ensayo TRU STREP PNEUMO con respecto al del ensayo de comparación para las muestras de LCR.

**Tabla 2. Porcentaje de concordancia de TRU STREP PNEUMO con el ensayo de comparación para las muestras de LCR**

Ensayo de comparación	TRU STREP PNEUMO		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	50	0	50
Negativo	0	50	50
Total	50	50	100
			<b>95% CI</b>
Concordancia Positiva	50/50	100,0%	92,9 – 100,0%
Concordancia Negativa	50/50	100,0%	92,9 – 100,0%
Concordancia En General	100/100	100,0%	96,3 – 100,0%
TRU Tasa de resultados no válidos	0/100	0,0%	0,0 – 3,7%
Ensayo de comparación Tasa de resultados no válidos	0/100	0,0%	0,0 – 3,7%

## REPRODUCIBILIDAD

La precisión del ensayo, la variabilidad intraensayo y la variabilidad interensayo fueron evaluadas con un panel de referencia preparado a partir de muestras negativas de orina y LCR enriquecidas con *S. pneumoniae*. El panel de reproducibilidad contenía muestras de orina y LCR positivas moderadas (n=3), positivas bajas (n=3), negativas altas (n=3) y negativas (n=1). Cada muestra fue evaluada el mismo día por operadores diferentes, en tres laboratorios internos diferentes, a lo largo de cinco días. Se utilizaron en este estudio tres lotes de TRU STREP PNEUMO. Se probaron los controles negativos y positivos cada día que se realizaron pruebas. Los resultados aparecen en la tabla que sigue:

Tipo de muestra	Centro 1		Centro 2		Centro 3		Total	
Orina	Porcentaje de concordancia		Porcentaje de concordancia		Porcentaje de concordancia		Porcentaje de concordancia	
Positivo moderado	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Positivo bajo	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Negativo alto	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Negativo	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
<b>LCR</b>								
Positivo moderado	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Positivo bajo	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Negativo alto	30/30	100,0%	30/30	100,0%	28/30	93,3%	88/90	97,8%
Negativo	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
Control negativo	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
Control positivo	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%

## REACTIVIDAD CRUZADA

Los estudios de reactividad cruzada se realizaron con muestras positivas y negativas de orina y LCR inoculadas con bacterias u hongos a  $10^8$  UFC/mL o virus a una concentración igual o superior a  $10^5$  TCID<sub>50</sub>/mL.

Ninguno de los siguientes organismos en orina reaccionaron en la prueba TRU STREP PNEUMO:

*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Citrobacter freundii*, *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium genitalium*, *Escherichia coli* (6 cepas), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbruekii*, *Lactobacillus jensenii*, *Legionella pneumophila*, *Micrococcus luteus*, *Moraxella osloensis*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* (Grupos B, C, D y E), *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* (2 cepas), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (Grupo B), *Streptococcus anginosus* (Grupos C, F, G), *Streptococcus bovis* (Grupo D), *Streptococcus equinus* (Grupo D), *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (Grupo C), *Streptococcus intermedius* (Grupos C, F, G), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (Grupo A), *Streptococcus sanguinis* (Viridans Grupo).

Ninguno de los organismos siguientes en el LCR reaccionaron con TRU STREP PNEUMO:

*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Cryptococcus neoformans*, *Escherichia coli* (2 cepas), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis* (serotipos A, B, C, W135, Y), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (Grupo B), *Streptococcus anginosus* (Grupos C, F, G), *Streptococcus bovis* (Grupo D), *Streptococcus equinus* (Grupo D), *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (Grupo C), *Streptococcus intermedius* (Grupos C, F, G.), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (Grupo A), *Streptococcus sanguinis* (Viridans Grupo), *Coxsackievirus* (tipo B4), *Herpes simplex virus* (tipo 1), *Herpes simplex virus* (tipo 2).

*Streptococcus mitis* se evaluó a  $1,2 \times 10^8$  UFC/mL tanto en orina como en LCR y se encontró que era reactivo al ensayo TRU STREP PNEUMO.

## ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA

Existen 93 serotipos conocidos de *Streptococcus pneumoniae*; hasta 30 serotipos diferentes están habitualmente asociados a la enfermedad en todo el mundo. Veinte serotipos asociados a la enfermedad neumocócica invasiva fueron evaluados con el ensayo TRU STREP PNEUMO y produjeron resultados positivos en el límite de detección en orina ( $3,4 \times 10^4$  UFC/mL) y LCR ( $6,7 \times 10^4$  UFC/mL). Fueron evaluados los siguientes serotipos: 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 14, 15B, 16F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23A, 23F, 33F.

## SENSIBILIDAD ANALÍTICA

La sensibilidad analítica del ensayo TRU STREP PNEUMO fue evaluada utilizando la cepa ATCC 6301 (serotipo 1) de *Streptococcus pneumoniae* en dos matrices de muestras, orina y LCR. Las sensibilidades analíticas se recogen en la siguiente tabla.

Identificación de la cepa	Tipo de muestra	Límite de detección (LD)
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301	Orina	$3,4 \times 10^4$ CFU/mL
	LCR	$6,7 \times 10^4$ CFU/mL

## PRUEBAS PARA SUSTANCIAS INTERFERENTES

Las siguientes sustancias, a las concentraciones saturadas especificadas de disolvente/diluyente en orina y LCR, no interfieren con los resultados de la prueba a las concentraciones finales que se indican:

ácido acetilsalicílico (4,0 mg/mL), anfotericina B (0,22 mg/mL), eritromicina (0,067 mg/mL), prednisona (0,22 mg/mL), rifampicina (0,09 mg/mL).

Las siguientes sustancias biológicas, a las concentraciones especificadas en orina y LCR, no interfieren con los resultados de la prueba a las concentraciones finales que se indican:

bilirrubina (no conjugada, 0,1 mg/mL), glucosa (20 mg/mL), hemoglobina (64 mg/mL), proteína (30 mg/mL), leucocitos ( $5,84 \times 10^4$  células/mL).

La siguiente sustancia biológica, a la concentración especificada en orina, no interfiere con los resultados de la prueba a la concentración final que se indica: urea (20 mg/mL).

## DEUTSCH



### Ein schneller Immunoassay zum Nachweis von *Streptococcus pneumoniae* in humanen Urin- und Liquorproben

REF 752330

IVD In-vitro-Diagnostikum

#### VERWENDUNGSZWECK

Der TRU STREP PNEUMO-Test ist ein schneller Lateral flow in vitro Immunoassay für den qualitativen Nachweis von *Streptococcus pneumoniae* in humanen Urin- oder Liquorproben (CSF). Der Test wird direkt mit Urin- oder Liquorproben (CSF) von Patienten durchgeführt, bei denen eine Infektion mit *Streptococcus pneumoniae* vermutet wird.

Die Testergebnisse sollen zur Unterstützung der Diagnose einer Infektion mit *Streptococcus pneumoniae* herangezogen werden. Die Testergebnisse sind in Verbindung mit den verfügbaren Daten aus der klinischen Untersuchung des Patienten und anderen Diagnostikverfahren heranzuziehen.

TRU STREP PNEUMO soll nur in Krankenhaus-Labors, Staatlichen oder Referenz-Labors verwendet werden. Der Test soll nicht für die „Point-of-Care Diagnostik“ verwendet werden. (am Krankenbett, Arztpraxis).

#### ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

*Streptococcus pneumoniae* ist die Hauptursache von ambulant erworbener Pneumonie (CAP) weltweit und ist für etwa 30 bis 50% der CAP-Fälle bei Erwachsenen in den USA und Europa verantwortlich, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern.<sup>1</sup> *S. pneumoniae* verursacht zusätzlich eine akute Mittelohrentzündung und eine breite Palette von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) wie Bakteriämie und Meningitis. Das ECDC schätzt, dass die Inzidenz von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen innerhalb von 26 EU-/EWR-Staaten bei ungefähr 5,59 pro 100.000 Menschen liegt; die meisten dieser Fälle betreffen Säuglinge < 1 Jahr sowie Erwachsene im Alter von 65 Jahren und älter.<sup>2</sup> *S. pneumoniae* ist die häufigste Ursache von bakterieller Meningitis bei Erwachsenen.<sup>3</sup> Eine Pneumokokken-Meningitis ist mit einer Sterblichkeitsrate von 10–30% assoziiert. Außerdem wird diese Erkrankung mit einer höheren Sterblichkeit und Langzeitschädigungen in Verbindung gebracht im Vergleich zu anderen bakteriellen Ursachen der Meningitis.<sup>3</sup>

Kleine Kinder sind bekannte asymptomatische Träger von *S. pneumoniae*, einschließlich mit IPD verbundenen Serotypen.<sup>4</sup> Während Impfstoffe die Infektion und Übertragung von IPD wesentlich reduziert haben, sind die derzeitigen Impfstoffe nur gegen eine begrenzte Anzahl von bekannten infektiösen Serotypen wirksam, und die Entstehung von Serotypen, für die es keinen Impfstoff gibt, steigt stetig an.<sup>2</sup> Darüber hinaus hat die empirische Gabe von Antibiotika zur Entstehung multiresistenter Serotypen beigetragen, die eine weitere Herausforderung in der Behandlung der Infektion mit *S. pneumoniae* darstellen.<sup>2</sup> IPD und eine Lungenentzündung in Verbindung mit *S. pneumoniae* können nicht direkt mit anderen Mikroorganismen bestimmt werden, und daher verlassen sich Kliniker auf diagnostische Tests, um den Verursacher zu ermitteln. Der aktuelle Goldstandard in Labortests sind Blut- oder Sputumkulturen. Während eine Kultur hochspezifisch ist, ist sie auch sehr unempfindlich mit einer berichteten Empfindlichkeit von weniger als 30% und 57% für Blut- und Sputumkulturen.<sup>5</sup> Eine Kultur erfordert in der Regel auch mindestens 24 Stunden, die eine geeignete antimikrobielle Therapie verzögern könnten, welche bei der Verringerung der hohen Morbidität, die mit invasiven Pneumokokken-Infektionen assoziiert wird, entscheidend ist.<sup>5</sup>

Urin und CSF-Antigen-Tests führen zu schnellen Testergebnissen und besitzen eine hohe Leistungsfähigkeit hinsichtlich der passenden antibiotischen Behandlung.

#### BIOLOGISCHE PRINZIPIEN

TRU STREP PNEUMO ist ein Capture-Immunoassay für den einmaligen Gebrauch, um in humanen Urin- und CSF-Proben einen Nachweis für *Streptococcus pneumoniae* zu erbringen. Der Test umfasst ein Konjugatröhrchen, einen Teststreifen und Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle. Das Konjugatröhrchen enthält ein lyophilisiertes Kügelchen aus kolloidalen, an Gold gebundenen monoklonalen Antikörpern für *Streptococcus pneumoniae*. Der Teststreifen besitzt eine Nitrocellulose-Membran, auf der in einer entsprechend ausgewiesenen *Streptococcus pneumoniae* Testlinie getrocknete Erfassungsentkörper vorliegen. Der Teststreifenhalter dient während der Testdurchführung und bei der anschließenden Entsorgung als Konjugatröhrchen-Verschluss, um den Kontakt mit möglichen Krankheitserregern zu reduzieren.

Die Konjugat-Kugel wird zunächst im Konjugatröhrchen mit Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle rehydriert. Anschließend wird die Patientenprobe hinzugegeben, der Inhalt gemischt und der Teststreifen eingebracht. Eventuell vorhandene *Streptococcus pneumoniae*-Antigene werden an das Konjugat aus Antikörpern und Goldgel gebunden. Wenn die Probe am Teststreifen entlang zur Test-Linie migriert, wird der Antigen-Konjugat-Komplex an den Erfassungsentkörper gebunden, wobei sich eine rosa-rote Linie ergibt. Liegt kein Antigen vor, kommt es nicht zur Komplexbildung und es erscheint keine rosa-rote Linie an der Test-Linie. Eine interne Kontrolllinie dient als Hilfsmittel für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Testdurchführung, der einwandfreien Leistung der Kitreagenzien und des angemessenen Flusses durch den Teststreifen beim Testlauf. Bei jedem Testen einer Probe oder Kontrolle sollte eine sichtbare rosa-rote Linie an der Kontroll-Position des Teststreifens vorliegen. Ist keine rosa-rote Kontrolllinie zu sehen, ist der Test als ungültig zu erachten.

#### REAGENZIEN/ENTHALTENE MATERIALIEN

Die Höchstzahl der mit diesem Testkit durchführbaren Tests ist auf der Aussenseite der Packung angegeben.

- 1. Teststreifen:** Ein in einem Kunststoffhalter sitzender Teststreifen in einem Folienbeutel mit Trockenmittel. Auf dem Teststreifen befinden sich Anti-*Streptococcus pneumoniae*-Erfassungsentkörper für die Bildung der Testlinie. Der Halter dient zum Verschließen des Konjugatröhrchens. Der Streifenrahmen des Halters weist aus, wo die Test- und Kontrolllinien erscheinen sollten. Den Beutel bis zum Gebrauch bei 2–27 C lagern. Das Gerät nicht verwenden, wenn der Trockenmittellindikator (die Linie in der Mitte des Trockenmittels) von Blau nach Rosa umgeschlagen ist.
- 2. Konjugatröhrchen:** Ein mit einer Kappe versehenes Kunststoffröhrchen mit einer Konjugat-Kugel. Das Röhrchen ist in einem Folienbeutel verpackt mit Trockenmittel. Das Konjugat besteht aus Gold konjugiertem Antikörper gegen *Streptococcus pneumoniae*, der als Nachweisantikörper dient. Den Folienbeutel bis zum Gebrauch bei 2–27 C lagern. Nicht im Gefrierschrank lagern. Die Kappe erst unmittelbar vor dem Gebrauch entfernen.
- 3. Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle:** Eine gepufferte Proteinlösung in einem Kunststofffläschchen. Natriumazid (0,094%) und Gentamicin (0,032%) zugefügt als Konservierungsstoffe. Im Lieferzustand zu verwenden. Bis zum Gebrauch bei 2–27 C lagern.
- 4. Positivkontrolle:** Inaktivierte *Streptococcus pneumoniae* in einem gepufferten Verdünnungsmittel mit Natriumazid (0,094 %) als Konservierungsmittel. Das Reagenz wird gebrauchsfertig geliefert. Bis zum Gebrauch bei 2–27 C lagern.
- 5. Transferpipetten aus Kunststoff** (mit Volumenskalerung für 100, 200 und 300 µL).

#### BENÖTIGTE, ABER NICHT ENTHALTENE MATERIALIEN

1. Einmal-Handschuhe aus Latex
2. Vortexer (optional)
3. Intervallzeitgeber
4. Stift zur Beschriftung
5. Optional: Urin-Konservierungsprodukt mit Borsäure, wie bspw. BD Vacutainer® C&S Preservative Plus Urine Tube

#### VORSICHTSMASSNAHMEN

1. Sämtliche Reagenzien sind ausschließlich für die In-vitro-Diagnostik bestimmt.
2. Teststreifen, Konjugatröhrchen und Positivkontrolle aus Testkits verschiedener Chargennummern NICHT untereinander austauschen. Das Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle ist kitchargenübergreifend verwendbar solange das Verfallsdatum nicht abgelaufen ist. Die Kitkomponenten nicht über das in der Kitkennzeichnung angegebene Verfallsdatum hinaus verwenden.
3. Keine Komponenten ohne Etikett, Chargennummer oder Verfallsdatum verwenden.
4. Reagenzien bei Verfärbung oder Trübheit nicht verwenden. Verfärbung oder Trübheit können Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination sein.
5. Reagenzien vor Gebrauch auf 19–27 C aufwärmen lassen.
6. Verdünnungsfehler können die Testleistung beeinträchtigen.
7. Alle Reagenzien vor Gebrauch behutsam mischen.
8. Das Positivkontrolle-Reagenzienfläschchen bei der Tropfenabgabe senkrecht halten, um eine einheitliche Tropfengröße und Abgabe zu gewährleisten.
9. Für Probenvorbereitung und -transfer müssen die im Lieferumfang des Kits enthaltenen Transferpipetten verwendet werden (je eine pro Probe).
10. Alle Abweichungen (nach oben oder unten) von den festgelegten Inkubationszeiten können sich auf die Empfindlichkeit und die Spezifität auswirken und sind zu vermeiden.

- Die Teststreifen und Konjugatröhrchen sind in Folienbeuteln verpackt, die bei der Lagerung als Feuchtigkeitsschutz dienen. Jeden einzelnen Folienbeutel vor Gebrauch inspizieren. Teststreifen oder Konjugatröhrchen, deren Folienbeutel Löcher aufweisen bzw. deren Beutel nicht vollständig verschlossen sind, nicht verwenden. Teststreifen, deren Trockenmittelindikator von Blau nach Rosa umgeschlagen ist, nicht verwenden. Das Umschlagen der Trockenmittelfarbe ist ein Anzeichen dafür, dass das Testgerät Feuchtigkeit ausgesetzt war. Wenn Teststreifen oder Konjugatröhrchen Feuchtigkeit ausgesetzt waren, kann es zu falsch-negativen Reaktionen kommen.
- Alle Proben sind vor der Testdurchführung gut zu mischen, um vor dem Pipettieren repräsentative Proben zu gewährleisten.
- Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle ist innerhalb von einer Minute nach dem Entfernen des Röhrchenverschlusses in das Konjugatröhrchen zu geben.

#### WARNUNG

- Patientenproben können Krankheitserreger enthalten und sind daher als potenziell biogefährliche Substanzen zu handhaben und zu entsorgen.
- Alle gebrauchten Testmaterialien in einem geeigneten Behälter entsorgen. Abfälle sind als potenziell biogefährliche Substanzen zu erachten.
- Die Positivkontrolle enthält inaktiviertes *Streptococcus pneumoniae* und ist jedoch als potenziell infektiös zu handhaben.

#### GEFÄHRDUNGEN UND SICHERHEITSHINWEISE

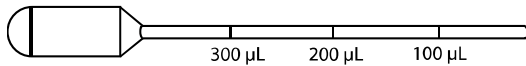
Es gibt keine bekannten Gefahren die mit diesem Produkt verbunden sind.

#### HALTBARKEIT UND LAGERUNG

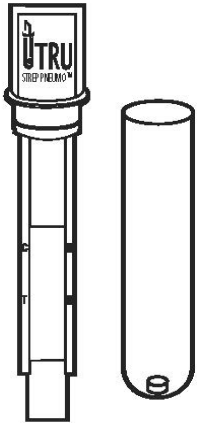
Das Verfallsdatum ist auf dem Etikett des Kits angegeben. Die Komponenten des Testkits bei der auf dem Etikett angegebenen Temperatur lagern.

#### HINWEISE ZUR DURCHFÜHRUNG

Die TRU STREP PNEUMO-Transferpipette ist im Folgenden abgebildet.



TRU STREP PNEUMO-Teststreifen und -Konjugatröhrchen sind im Folgenden abgebildet.



#### PROBENNAHME UND -VORBEREITUNG

**Humanurinproben, ohne Konservierungsmittel:** Die Proben müssen in luftdicht verschlossenen Transportbehältern eingegeben werden und bis zum Testen bei 2–8 C gelagert werden. Die Proben sollten so schnell wie möglich getestet werden, können jedoch bis zu sieben Tage bei 2–8 C aufbewahrt werden. Proben, die nicht innerhalb von sieben Tagen getestet werden, sollten unmittelbar nach Erhalt eingefroren und bei ≤ -20 C maximal bis zu 30 Tage bis zur Testdurchführung gelagert werden. Die Proben können eingefroren und einmal aufgetaut werden.

**Humanurinproben, mit Borsäure als Konservierungsmittel:** Die Proben müssen in luftdicht verschlossenen Urinröhrchen mit Borsäure (Boric Acid Urine Tube) eingegeben werden und bis zum Testen bei 2–8 C gelagert werden. Die Proben sollten so schnell wie möglich getestet werden, können jedoch bis zu sieben Tage bei 2–8 C aufbewahrt werden. Proben, die nicht innerhalb von sieben Tagen getestet werden, sollten unmittelbar nach Erhalt eingefroren und bei ≤ -20 C maximal bis zu 30 Tage bis zur Testdurchführung gelagert werden. Die Proben können eingefroren und einmal aufgetaut werden.

**Humane Liquorproben (CSF):** Die Proben sollten so schnell wie möglich getestet werden, können jedoch bis zu sieben Tage bei 2–8 C aufbewahrt werden. Proben, die nicht innerhalb von sieben Tagen getestet werden, sollten unmittelbar nach Erhalt eingefroren und bei ≤ -20 C maximal bis zu 30 Tage bis zur Testdurchführung gelagert werden. Die Proben können eingefroren und einmal aufgetaut werden. **HINWEIS: Proben, die für die Kultur verwendet werden, sollten zuerst kultiviert werden oder Sie teilen die CSF-Probe, da die TRU STREP PNEUMO-Testmaterialien nicht steril sind.**

#### PROBENVORBEREITUNG

Den Urin vor dem Pipettieren gründlich durchmischen. Proben und Reagenzien vor dem Testen auf Zimmertemperatur (19-27 C) bringen.

- Humane Urinproben, konserviert und nicht konserviert, sowie Liquorproben:**
  - Ein Konjugatröhrchen aus seinem Folienbeutel nehmen und den Beutel entsorgen. Das Röhrchen mit dem Namen des Patienten beschriften.
  - Die Kappe vom Konjugatröhrchen abnehmen und entsorgen.
  - Mit Hilfe einer der im Lieferumfang des Kits enthaltenen Transferpipetten unverzüglich 100 µL (erste Markierung von der Pipettenspitze) Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle in das Konjugatröhrchen geben. Unmittelbar in die Röhrchenmitte abgeben. Den Inhalt des Konjugatröhrchens 10 Sekunden lang mit dem Vortexmischer mischen bzw. schwenken.\*
  - Patientenprobe gründlich mischen. Die Probe mit Hilfe einer der im Kit enthaltenen Transferpipetten behutsam jedoch gründlich mischen; hierzu den Pipettenbalg dreimal zusammendrücken. Alternativ hierzu kann die Probe auch mindestens 10 Sekunden lang mit einem Vortexmischer gemischt werden.
  - Mit derselben Pipette 100 µL Probe (erste Markierung vom Pipetten-Ende) aspirieren und in das Konjugatröhrchen hinzugeben.
  - Mit Hilfe derselben Pipette Probe und Konjugat gründlich, jedoch behutsam mischen; hierzu den Pipettenbalg dreimal zusammendrücken. Alternativ hierzu kann das Gemisch auch mindestens 10 Sekunden lang mit einem Vortexmischer gemischt werden. Die Pipette entsorgen.

**\* HINWEIS: Verdünnungsfehler können die Testleistung beeinträchtigen. Die Zugabe einer unzureichenden Probenmenge zu Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle kann ein falsch-negatives Testergebnis zur Folge haben. Die Zugabe einer zu geringen Menge an Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle kann falsch-positive Testergebnisse zur Folge haben. Die Zugabe einer zu großen Probenmenge kann auf Grund der Hemmung des einwandfreien Probenflusses zu ungültigen Testergebnissen führen.**

#### TESTDURCHFÜHRUNG

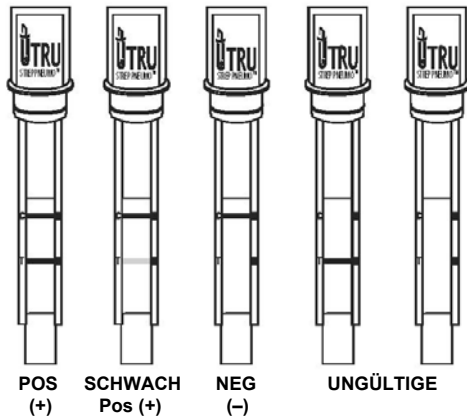
- Den Teststreifen aus seinem Folienbeutel nehmen und den Beutel entsorgen. Den Teststreifen sichtbar prüfen. Den Teststreifen nicht verwenden, wenn eine grüne Linie vorhanden ist.
- Das schmale Ende des Teststreifens in das Konjugatröhrchen einführen und das Röhrchen durch festes Aufdrücken der Kappe verschließen.
- In aufrechter Position in einem Gestell 20 Minuten lang bei 19-27 C inkubieren.
- Die Ergebnisse innerhalb von 1 Minute vom Teststreifen ablesen. Nach diesem Zeitraum keine Ergebnisse mehr ablesen. (HINWEIS: Sollte das Ablesen der Test- bzw. Kontroll-Linie schwierig sein, den Teststreifen aus dem Konjugatröhrchen nehmen. Das Konjugatröhrchen wieder mit dem Teststreifenhalter verschließen und nach Testabschluss entsorgen.)

#### EXTERNE KONTROLLTESTS

- Alle Testkomponenten, Reagenzien und Proben vor dem Testen auf Zimmertemperatur (19-27 C) bringen.
- Zum Testen der positiven Kontrolle sowie zum Testen der negativen Kontrolle jeweils ein Konjugatröhrchen und einen Teststreifen verwenden.
- Die Konjugatröhrchen aus ihren Folienbeuteln entnehmen und entsprechend auszeichnen. Die Beutel entsorgen.
- Die Kappen von den Konjugatröhrchen abnehmen und entsorgen.
- Exakt 5 Tropfen Positivkontrolle in das für die Positivkontrolle gekennzeichnete Konjugatröhrchen geben. Die Tropfen unmittelbar in die Röhrchenmitte abgeben.
- Mit Hilfe einer der im Lieferumfang des Kits enthaltenen Transferpipetten 200 µL (zweite Markierung vom Ende der Pipettenspitze) Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle in das für die Negativkontrolle gekennzeichnete Konjugatröhrchen geben. Unmittelbar in die Röhrchenmitte abgeben.
- Den Röhrcheninhalt 10 Sekunden lang mit dem Vortexmischer mischen bzw. schwenken.
- Zwei Teststreifen aus ihren Folienbeuteln nehmen und die Beutel entsorgen.
- In jedes Konjugatröhrchen das schmale Ende eines Teststreifens einführen und die Röhrchen durch festes Aufdrücken der Kappen verschließen.
- Beide Röhrchen 20 Minuten lang bei 19-27 C inkubieren.
- Die Ergebnisse innerhalb von 1 Minute vom Teststreifen ablesen. Nach diesem Zeitraum keine Ergebnisse mehr ablesen. (HINWEIS: Sollte das Ablesen der Test- bzw. Kontroll-Linie schwierig sein, den Teststreifen aus dem Konjugatröhrchen nehmen. Das Konjugatröhrchen wieder mit dem Teststreifenhalter verschließen und nach Testabschluss entsorgen.)



## AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE



**Negativer Test:** Eine ROSA-ROTE Linie an der Kontroll-Linienposition. Keine sonstigen Linien.

**Positiver Test:** ROSA-ROTE Linie jeglicher Farbintensität an den Kontroll- und *Streptococcus pneumoniae*-Test-Linienpositionen. Die Färbung der Test -Linie kann heller sein als die der Kontroll-Linie. Test-Linien können stark oder schwach ausgeprägt sein.

### Ungültige Testergebnisse:

- Keine Linie an der als Kontrolllinie vorgesehenen Position. Der Test ist ungültig, da das Fehlen einer Kontrolllinie bedeutet, dass das Testverfahren nicht korrekt durchgeführt wurde oder dass es zu einem Zerfall der Reagenzien gekommen ist.
- Eine ROSA-ROTE Linie an der Test-Linienposition des Geräts nach 21 Minuten langer Inkubation oder eine andere Linienfärbung außer ROSA-ROT. Zu falsch-positiven Ergebnissen kann es kommen, wenn Tests zu lange inkubiert werden. Linienfärbungen außer ROSA-ROT können auf einen Reagenzienzerfall hindeuten.

**Lässt sich ein Ergebnis nur schwer interpretieren, ist der Test mit derselben Probe zu wiederholen, um die Möglichkeit eines Fehlers auszuschließen. Eine neue Probe einholen und erneut testen, falls die ursprüngliche Probe wiederholt nicht ablesbare Ergebnisse erbringt.**

### QUALITÄTSKONTROLLE

**Den Test gemäß der einschlägigen lokalen, bundesstaatlichen oder nationalen bzw. zulassungsbehördlichen Auflagen durchführen.**

Die Kitkomponenten vor jedem Gebrauch auf offensichtliche Anzeichen von Mikrobenkontamination, Gefrieren oder Flüssigkeitsaustritt sichten. Kontaminierte oder fragwürdige Reagenzien nicht verwenden.

**Interne Verfahrenskontrollen: Interne Verfahrenskontrollen sind in den Teststreifen integriert und werden daher bei jedem Test durchgeführt.**

- Das Erscheinen einer ROSA-ROTEN Kontrolllinie dient als Verfahrenskontrolle und bedeutet, dass der Test korrekt durchgeführt wurde, dass der Probenfluss einwandfrei war und dass die Testreagenzien zum Gebrauchszeitpunkt aktiv waren.
- Ein farblos hintergrund um die Kontroll- oder Test-Linie dient ebenfalls als Verfahrenskontrolle. Durch eine dunkle Hintergrundfarbe unkenntlich gemachte Kontroll- oder Test-Linien können den Test ungültig machen und ein Anzeichen von Reagenzienzerfall, Heranziehung einer inadäquaten Probe oder fehlerhafter Testdurchführung sein.

**Externe Kontrollreagenzien sind gemäß den Laborvorschriften oder den einschlägigen lokalen, bundesstaatlichen oder zulassungsbehördlichen Auflagen zu testen:**

- Anweisungen zur Durchführung dieser Kontrolltests enthält der Abschnitt EXTERNE KONTROLLTESTS.
- Die Reaktivität jeder neuen Charge und jeder neuen TRU STREP PNEUMO Lieferung sollte nach Erhalt unter Heranziehung externer Positivkontrolle und Negativkontrolle-Reagenzien bestätigt werden. Die Anzahl der zusätzlich durchzuführenden Tests mit externen Kontrollen ist abhängig von den lokalen, bundesstaatlichen oder nationalen bzw. zulassungsbehördlichen Auflagen.
- Die externen Kontrollen dienen zur Überwachung der Reagenzienreaktivität. Erbringen die Kontrollen nicht die erwarteten Ergebnisse, kann dies bedeuten, dass eines der Reagenzien bzw. eine der Komponenten zum Zeitpunkt der Verwendung nicht mehr reaktionsfähig war, dass der Test nicht ordnungsgemäß durchgeführt wurde, oder dass Reagenzien oder Proben nicht hinzugegeben wurden. Bei Versagen der externen Positivkontrolle oder Negativkontrolle die Testergebnisse nicht an den Kliniker ausgeben.
- Die für die Kontrollen zu erwartenden Ergebnisse sind im Abschnitt AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE erläutert.
- Den Kit nicht verwenden, wenn die Kontrolltests keine korrekten Ergebnisse erbringen. **Wenn die erwarteten Reaktionen für die Kontrollen nicht beobachtet werden, zur Ermittlung der Ursache des Versagens als Erstes die Kontrolltests wiederholen. Lassen sich auch bei wiederholten Tests die erwarteten Reaktionen nicht erzielen, bitte rufen Sie den Technischen Support von Meridian Bioscience an (USA): (001) 800-343-3858 oder wenden Sie sich an Ihren zuständigen Auslieferer.**

- Die für diesen Assay hergestellten Positivkontrolle- und Negativkontrolle-Reagenzien werden in der Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle-Matrix zubereitet, die evtl. nicht den Testproben gleicht. Falls die Zusammensetzung der Kontrollmaterialien mit der der Testproben identisch sein soll, kann der Anwender dies durch Verdünnen bekannter positiver und negativer Proben in Probenverdünnungsmittel/Negativkontrolle gemäß dem Abschnitt PROBENVORBEREITUNG dieser Packungsbeilage erreichen.

### ERWARTETE WERTE

*Streptococcus pneumoniae* ist die Hauptursache von ambulant erworbener Pneumonie und bakterieller Meningitis bei Erwachsenen weltweit. Im Jahre 2011 gab es ungefähr 20.843 bestätigte Fälle von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in 26 europäischen Ländern; ca. 5,59 pro 100.000 Einwohner.<sup>2</sup>

### EINSCHRÄNKUNGEN

- Es handelt sich um einen qualitativen Test, und es darf bei der Ergebnisausgabe keine quantitative Interpretation der Intensität der positiven Test-Linie gemacht werden.
- TRU STREP PNEUMO darf nicht als einzige Nachweismethode für eine *Streptococcus pneumoniae*-Infektion herangezogen werden. Die Testergebnisse sind in Verbindung mit den verfügbaren Daten aus der klinischen Untersuchung des Patienten und anderen Diagnostikverfahren heranzuziehen.
- Eine übermäßige Testinkubation kann vermehrt zu falsch positiven Testergebnissen führen. Dagegen können kürzere Inkubationsdauern als in dieser Packungsbeilage angegeben vermehrt zu falsch negativen Testergebnissen führen. Die in dieser Packungsbeilage angegebenen Inkubationsdauern sind einzuhalten.
- Mit TRU STREP PNEUMO lassen sich sowohl lebensfähige als auch nicht lebensfähige Angehörige der *Streptococcus pneumoniae* nachweisen. Das Erscheinen von positiven TRU Legionella-Testergebnissen ist abhängig von der Antigenbelastung der Probe; es ist daher möglich, dass ein positiver TRU STREP PNEUMO-Test nicht immer mit den Bakterienkultur-Ergebnissen korreliert.
- Ein negatives Testergebnis schließt eine Infektion mit *Streptococcus pneumoniae* nicht aus, und es schließt auch sonstige mikrobiell verursachte Infektionen der Atemwege oder invasive Erkrankungen, die durch *S. pneumoniae* verursacht werden, nicht aus. Ein positives Testergebnis schließt eine durch andere Mikroben verursachte Begleitinfektion nicht aus.
- Der TRU STREP PNEUMO-Test ist für den Einsatz mit Urin oder CSF-Proben bestimmt. Es wird nicht empfohlen, diesen Test mit anderen Proben durchzuführen.
- Positive Ergebnisse lassen die Anwesenheit von *Streptococcus pneumoniae* vermuten. Allerdings müssen alle Testergebnisse von einem Arzt in Verbindung mit dem klinischen Befund bewertet werden. Kleine Kinder sind bekannte asymptomatische Träger von *S. pneumoniae*, bei denen im Urin Antigene nachweisbar sein können.<sup>6</sup>
- Der TRU STREP PNEUMO Test ist nicht zur Therapieüberwachung geeignet.
- Die Leistungsmerkmale des TRU STREP PNEUMO-Tests wurden nur ermittelt durch visuelle Ergebnisauswertung.
- Der TRU STREP PNEUMO-Assay ist mit *Streptococcus mitis* reaktiv. *S. mitis* ist eine normale kommensale Spezies aus dem Mund des Menschen, die bekanntermaßen seltene opportunistische Infektionen wie Endokarditis, Bakteriämie und Sepsis verursachen kann, insbesondere bei immungeschwächten Patienten.
- TRU STREP PNEUMO wurde nicht für die Verwendung mit gekochten oder konzentrierten Urinproben geprüft.

### LEISTUNGSMERKMALE

Leistungsmerkmale für den TRU STREP PNEUMO-Test wurden im Jahr 2014 vom Hersteller mit retrospektiven klinischen Urinproben von zwei geographisch verschiedenen Regionen in den USA und künstlich hergestellten positiven Liquorproben (CSF) aufgestellt.

Eine Gesamtanzahl von einhundertzehn (110) anonymisierten, retrospektiv gefrorenen Urinproben wurde bewertet. Neunzig (90) eingefrorene Proben von symptomatischen Patienten und zwanzig (20) entnommene Proben von ansonsten gesunden Spendern wurden prospektiv gesammelt und eingefroren. Es gab keinen Ausschluss im Hinblick auf das Alter oder das Geschlecht der Patienten, und demographische Informationen wurden nicht erfasst. Es gibt keinen Unterschied in der Testleistung aufgrund von Patientenalter oder -geschlecht. Tabelle 1 vergleicht die Leistung der TRU STREP PNEUMO-Tests bei allen Urinproben mit dem Vergleichstest.

**Tabelle 1. Prozentuelle Übereinstimmung von TRU STREP PNEUMO mit dem Vergleichstest bei Urinproben**

Vergleichstest	TRU STREP PNEUMO		
	Positiv	Negativ	Gesamt
Positiv	39	1	40
Negativ	1	69	70
Gesamt	40	70	110
			<b>95% CI</b>
Übereinstimmung, positiv	39/40	97,5%	87,1 – 99,6%
Übereinstimmung, negativ	69/70	98,6%	92,3 – 99,7%
Gesamte Übereinstimmung	108/110	98,2%	93,6 – 99,5%
TRU Ungültige Ergebnisse	0/110	0,0%	0,0 – 3,4%
Vergleichstest Ergebnisse *	Ungültige 3/110	2,7%	0,9 – 7,7%

\*HINWEIS: Drei ungültige Ergebnisse wurden mit dem Vergleichstest für eine initiale ungültige Datenrate von 2,7% produziert. Die ungültigen Proben wurden wiederholt und lieferten akzeptable Ergebnisse bei der Disposition von Proben.

Die Leistung des TRU STREP PNEUMO-Tests bei CSF-Proben wurde unter Anwendung von retrospektiven, gefrorenen CSF-Proben von Patienten mit Symptomen einer Meningitis oder von Patienten, bei denen eine Lumbalpunktion aufgrund einer anderen Indikation vorgenommen wurde, etabliert. Es gab keinen Ausschluss im Hinblick auf das Alter oder das Geschlecht der Patienten, und demographische Informationen wurden nicht erfasst. Es gibt keinen Unterschied in der erwarteten Testleistung aufgrund von Patientenalter oder -geschlecht. Fünfzig (50) Proben wurden gesammelt und mit Hilfe der Vergleichsmethode als negativ auf *Streptococcus pneumoniae* bestätigt. Folglich wurden die fünfzig (50) bestätigten negativen Proben künstlich als positive Proben mit dem *S. pneumoniae* -Stamm ATCC 6301 hergestellt, versetzt mit der zweifachen Nachweisgrenze (LoD), der zehnfachen LoD und der hundertfachen LoD. Eine Gesamtzahl von 100 CSF-Proben wurde mit dem TRU STREP PNEUMO-Test verblindet ausgewertet. Tabelle 2 vergleicht die Leistungsfähigkeit des TRU STREP PNEUMO-Tests mit dem Vergleichstest für CSF-Proben.

**Tabelle 2. Prozentuelle Übereinstimmung von TRU STREP PNEUMO mit dem Vergleichstest bei CSF-Proben**

Vergleichstest	TRU STREP PNEUMO		
	Positiv	Negativ	Gesamt
Positiv	50	0	50
Negativ	0	50	50
Gesamt	50	50	100
			<b>95% CI</b>
Übereinstimmung, positiv	50/50	100,0%	92,9 – 100,0%
Übereinstimmung, negativ	50/50	100,0%	92,9 – 100,0%
Gesamte Übereinstimmung	100/100	100,0%	96,3 – 100,0%
TRU Ungültige Ergebnisse	0/100	0,0%	0,0 – 3,7%
Vergleichstest Ungültige Ergebnisse	0/100	0,0%	0,0 – 3,7%

### REPRODUZIERBARKEIT

Die Testpräzision sowie die Intra- und Intertestvariabilität wurden mit einem Referenzpanel bewertet, die aus negativen Urin- und CSF-Proben vorbereitet wurden, versetzt mit *S. pneumoniae*. Das Reproduzierbarkeitspanel bestand aus mäßig positiven (n=3), schwach positiven (n=3), hoch negativen (n=3) und negativen (n=1), Urin- und CSF-Proben. Jede Probe wurde von verschiedenen Laboranten am selben Tag für fünf Tage lang von drei verschiedenen internen Laboren ausgewertet. In dieser Studie wurden drei Lots von TRU STREP PNEUMO verwendet. An jedem Testtag wurden sowohl Positiv- und Negativkontrollen getestet. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle dargestellt:

Probenotyp	Standort 1		Standort 2		Standort 3		Gesamt	
	Übereinstimmung in Prozent		Übereinstimmung in Prozent		Übereinstimmung in Prozent		Übereinstimmung in Prozent	
<b>Urin</b>								
Mäßig positiv	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Schwach positiv	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Stark negativ	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Negativ	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
<b>CSF</b>								
Mäßig positiv	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Schwach positiv	30/30	100,0%	30/30	100,0%	30/30	100,0%	90/90	100,0%
Stark negativ	30/30	100,0%	30/30	100,0%	28/30	93,3%	88/90	97,8%
Negativ	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
Negativkontrolle	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%
Positivkontrolle	10/10	100,0%	10/10	100,0%	10/10	100,0%	30/30	100,0%

### KREUZREAKTIVITÄT

Kreuzreaktivitätsstudien wurden mit gespickten positiven und negativen Urin- und CSF-Proben durchgeführt. Folgende Erreger wurden verwendet: Bakterien oder Pilze mit  $10^8$  CFU/mL oder Viren mit mehr als  $10^5$  TCID<sub>50</sub>/mL.

Keine der folgenden, im Urin vorhandenen Organismen reagierte mit TRU STREP PNEUMO:

*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Citrobacter freundii*, *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium genitalium*, *Escherichia coli* (6 stamm), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbruekii*, *Lactobacillus jensenii*, *Legionella pneumophila*, *Micrococcus luteus*, *Moraxella osloensis*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* (Gruppen B, C, D und E), *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* (2 stamm), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B), *Streptococcus anginosus* (Gruppen C, F, G), *Streptococcus bovis* (Gruppe D), *Streptococcus equinus* (Gruppe D), *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis* (Gruppe C), *Streptococcus intermedius* (Gruppen C, F, G), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (Gruppe A), *Streptococcus sanguinis* (Viridans Gruppe).

Keiner der folgenden Organismen in CSF reagierte mit TRU STREP PNEUMO:

*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Cryptococcus neoformans*, *Escherichia coli* (2 stamm), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis* (Serotypen A, B, C, W135, Y), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B), *Streptococcus anginosus* (Gruppen C, F, G), *Streptococcus bovis* (Gruppe D), *Streptococcus equinus* (Gruppe D), *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis* (Gruppe C), *Streptococcus intermedius* (Gruppen C, F, G.), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pyogenes* (Gruppe A), *Streptococcus sanguinis* (Viridans Gruppe), *Coxsackievirus* (typen B4), *Herpes simplex virus* (typen 1), *Herpes simplex virus* (typen 2).

*Streptococcus mitis* wurde mit  $1,2 \times 10^8$  CFU/mL im Urin und Liquor getestet mit dem Ergebnis, dass es mit TRU STREP PNEUMO Test reagiert.

### TESTSPEZIFITÄT

Es gibt 93 bekannte Serotypen von *Streptococcus pneumoniae*. Weltweit werden 30 verschiedene Serotypen üblicherweise mit Krankheiten in Verbindung gebracht. Zwanzig Serotypen, die mit invasiven Pneumokokken-Erkrankungen assoziiert werden, wurden getestet und ergaben mit dem TRU STREP PNEUMO-Test positive Ergebnisse an der Nachweisgrenze für Urin ( $3,4 \times 10^4$  CFU/mL) und CSF ( $6,7 \times 10^4$  CFU/mL). Die folgenden Serotypen wurden untersucht und ausgewertet: 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 14, 15B, 16F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23A, 23F, 33F.

### ANALYTISCHE SENSITIVITÄT

Die analytische Sensitivität für den TRU STREP PNEUMO-Test wurde unter Anwendung des *Streptococcus pneumoniae* Stammes ATCC 6301 (Serotyp 1) in Urin und Liquor bewertet. Die analytischen Sensitivitäten sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Stamm-ID	Probenotyp	Nachweisgrenze (LoD)
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301	Urin	$3,4 \times 10^4$ CFU/mL
	CSF	$6,7 \times 10^4$ CFU/mL

### STÖRSUBSTANZEN-TESTS

Die folgenden Substanzen beeinträchtigen in den angegebenen gesättigten Lösungsmittel-/Verdünnungsmittelkonzentrationen in Urin und Liquor nicht die Testergebnisse in den aufgeführten Endkonzentrationen: Acetylsalicylsäure (4,0 mg/mL), Amphotericin B (0,22 mg/mL), Erythromycin (0,067 mg/mL), Prednison (0,22 mg/mL), Rifampicin (0,09 mg/mL).

Die folgenden biologischen Substanzen beeinträchtigen bei der angegebenen Konzentration im Urin und CSF nicht die Testergebnisse in der aufgeführten Endkonzentration: Bilirubin (unkonjugiert, 0,1 mg/mL), Glucose (20 mg/mL), Hämoglobin (64 mg/mL), Protein (30 mg/mL), weiße Blutkörperchen ( $5,84 \times 10^4$  Zellen/mL).

Die folgende biologische Substanz beeinträchtigt bei der angegebenen Konzentration im Urin nicht die Testergebnisse in der aufgeführten Endkonzentration: Harnstoff (20 mg/mL).

### REFERENCES

- World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. No. 14, 2012, 87, 129-144.
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2011. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe: Invasive pneumococcal disease, invasive Haemophilus influenzae disease, and invasive meningococcal disease, 2011.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Pneumococcal Diseases: Factsheet for health professionals. www.ecdc.europa.eu
- Marchisio, P et al. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children: Implications for the Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Emerging Infectious Diseases* 2002, Vol. 8 (5): 479-484.
- Sinclair, A et al. Systematic Review and Meta-Analysis of a Urine-Based Pneumococcal Antigen Test for Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae*. *JCM* 2013, 51: 2303-2310.
- Navarro D., et al. Performance of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* Urinary Antigen Assay for Diagnosis of Pneumonia in Children with Underlying Pulmonary Diseases in the Absence of Acute Pneumococcal Infection. *JCM* 2004, 42(10): 4853-4855.



SN11132

REV. 01/15


**Meridian Bioscience, Inc.**  
 USA/Corporate Office  
 3471 River Hills Drive  
 Cincinnati, Ohio 45244  
 Telephone: 513.271.3700  
 Orders/Customer Service:  
 800.543.1980  
 Technical Support Center:  
 800.343.3858  
 Information Fax: 513.272.5432  
 Ordering Fax: 513.271.0124

Manufactured By

---

**Meridian Bioscience Europe S. r. l.**  
 Via dell'Industria, 7  
 20020 Villa Cortese, Milano  
 ITALY  
 Tel: +39 0331 43 36 36  
 Fax: +39 0331 43 36 16  
 Email: [info@meridianbioscience.eu](mailto:info@meridianbioscience.eu)  
 WEB: [www.meridianbioscience.eu](http://www.meridianbioscience.eu)


 Authorized Representative










**Meridian Bioscience Europe s.a./n.v.**  
 2 Avenue du Japon - 1420 Braine l'Alleux  
 BELGIUM  
 Tel: +32 (0) 67 89 59 59  
 Fax: +32 (0) 67 89 59 58  
 Email: [info.bn@meridianbioscience.eu](mailto:info.bn@meridianbioscience.eu)

**Meridian Bioscience Europe France**  
 34 rue de Ponthieu - 75008 Paris  
 FRANCE  
 Tel: +33 (0) 1 42 56 04 40  
 Fax: +33 (0) 9 70 06 62 10  
 Email: [info.fr@meridianbioscience.eu](mailto:info.fr@meridianbioscience.eu)

**Meridian Bioscience Europe b.v.**  
 Postbus 301 - 5460 AH Veghel  
 NETHERLANDS  
 Tel: +31 (0) 411 62 11 66  
 Fax: +31 (0) 411 62 48 41  
 Email: [info.bn@meridianbioscience.eu](mailto:info.bn@meridianbioscience.eu)

## INTERNATIONAL SYMBOL USAGE CHART

You may see one or more of these symbols on the labeling/packaging of this product:  
**Key guide to symbols (Guida ai simboli, Guide des symboles, Guia de simbolos, Erläuterung der graphischen symbole)**

	Use By / Utilizzare entro / Utiliser jusqu'à / Fecha de caducidad / Verwendbar bis	<b>CONTROL +</b>	Positive control / Controllo positivo / Contrôle positif / Control positivo / Positive Kontrolle
<b>LOT</b>	Batch Code / Codice del lotto / Code du lot / Código de lote / Chargenbezeichnung	<b>CONTROL -</b>	Negative control / Controllo negativo / Contrôle négatif / Control negativo / Negative Kontrolle
<b>IVD</b>	In vitro diagnostic medical device / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In-Vitro-Diagnostikum	<b>EC REP</b>	Authorized Representative in the European Community / Rappresentante Autorizzato nella Comunità Europea / Mandataire dans la Communauté européenne / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft
<b>CE</b>	This product fulfills the requirements of Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices / Questo prodotto soddisfa i requisiti della Direttiva 98/79/CE sui dispositivi medico-diagnostici in vitro / Ce produit répond aux exigences de la Directive 98/79 CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro / Este producto cumple con las exigencias de la Directiva 98/79/CE sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro / Dieses Produkt entspricht den Anforderungen der Richtlinie über In Vitro Diagnostica 98/79/EG.	<b>SMP PREP DIL SPE</b>	Sample Preparation Apparatus containing Sample Diluent / Dispositivo per la preparazione del campione contenente il diluente del campione / Système pour la préparation de l'échantillon, diluant inclus / Aparato para Preparación de Muestra con Diluyente de Muestra / System zur Probenzubereitung, in dem sich Probenverdünnungspuffer befindet.
<b>REF</b>	Catalogue number / Numero di catalogo / Référence du catalogue / Número de catálogo / Bestellnummer		Do not freeze / Non congelare / Ne pas congeler / No congelar / Nicht Einfrieren
	Consult Instructions for Use / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulter les instructions d'utilisation / Consulte las instrucciones de uso / Gebrauchsanweisung beachten	<b>BUF RXN</b>	Reaction Buffer / Tampone di reazione / Solution de réaction tamponnée / Tampón de Reacción / Reaktionspuffer
	Manufacturer / Fabricante / Fabricant / Fabricator / Hersteller		For IVD Performance Evaluation Only / Soltanto per valutazione delle prestazioni / Réactifs IVD réservés à l'évaluation des performances / Solo para evaluación del funcionamiento / Nur zur IVD Leistungsbewertung
	Contains sufficient for <n> tests / Contenuto sufficiente per "n" saggi / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenido suficiente para <n> ensayos / Inhalt ausreichend für <n> Prüfungen	<b>SOLN STOP</b>	Stopping Solution / Soluzione di Stop / Solution d'arrêt / Solución de parada / Stopplösung
	Temperature limitation / Limiti di temperatura / Limites de température / Limite de temperatura / Temperaturbegrenzung	<b>CONJ ENZ</b>	Enzyme Conjugate / Coniugato enzimatico / Conjugé enzymatique / Conjugado enzimático / Enzymkonjugat
<b>SN</b>	Serial number / Numero di serie / Numéro de série / Número de serie / Seriennummer	<b>CONTROL</b>	Assay Control / Controllo del test / Test de contrôle / Control de Ensayo / Kontrolltest
<b>TEST</b>	Test Device / Dispositivo test / Dispositif de test / Dispositivo de Prueba / Testgerät	<b>REAG</b>	Reagent / Reagente / Réactifs / Reactivos / Reagenzien
	Date of manufacture / Data di fabbricazione / Date of fabrication / Fecha de fabricación / Herstellungsdatum	<b>BUF WASH</b>	Wash Buffer / Soluzione di lavaggio / Solution de lavage / Tampón de lavado / Waschpuffer
<b>BUF</b>	Buffer / Soluzione tampone / Solution tamponnée / Tampón / Puffer		Warning / Avvertenze / Mise En Garde / Advertencia / Warnhinweise
<b>CONJ</b>	Conjugate / Coniugato / Conjugé / Conjugado / Konjugat	<b>DIL SPE</b>	Specimen Diluent (or Sample Diluent) / Diluente del Campione / Diluant échantillons / Diluyente de muestra / Probenverdünnungspuffer
<b>SUBS</b>	Substrate / Substrato / Substrat / Substrato / Substrat	<b>BUF WASH 20X</b>	Wash Buffer Concentration: 20X / Soluzione di lavaggio 20X / Solution de lavage concentrée 20X / Solución tampón de lavado 20X / 20fach konzentriertes Waschkonzentrat
		<b>DET REAG</b>	Detection Reagent / Reagente Diretto / Réactif de Detection / Reactivo de Detección / Nachweis Reagenz

For technical assistance, call Technical Support Services at 800-343-3858 between the hours of 8AM and 6PM, USA Eastern Standard Time. To place an order, call Customer Service Department 800-543-1980.